

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/57, 9/70	A1	(11) 国際公開番号 WO95/17896 (43) 国際公開日 1995年7月6日(06.07.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02237		真野光仁(MANO, Mitsuhiro)[JP/JP]
(22) 国際出願日 1994年12月26日(26.12.94)		〒612 京都府京都市伏見区久我本町12-11 朝日プラザ伏見桂川1011 Kyoto, (JP)
(30) 優先権データ 特願平5/333058 1993年12月27日(27.12.93) JP 特願平5/333060 1993年12月27日(27.12.93) JP		北村幹弥(KITAMURA, Mikiya)[JP/JP] 〒571 大阪府門真市本町16-14 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) アクゾ ノベル エヌ ヴェー (AKZO Nobel N.V.)[NL/NL] 6800 エスベー アーンヘム, ヴェルパウェグ 76, ピー オーボックス 9300 Amhem, (NL)		(74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 Osaka, (JP)
(72) 発明者 ; および		(81) 指定国
(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 黒田広志(KURODA, Hiroshi)[JP/JP] 〒653 大阪府茨木市山手台2丁目4番1-506 Osaka, (JP)		AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ).
東正人(AZUMA, Masato)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市上生室3丁目28番10号 Osaka, (JP)		添付公開書類
橋本真幸(HASHIMOTO, Masaki)[JP/JP] 〒746 山口県新南陽市新堤町10-12-103 Yamaguchi, (JP)		国際調査報告書
脇屋武司(WAKIYA, Takeshi)[JP/JP] 〒619-02 京都府相楽郡精華町桜が丘1-31-3 Kyoto, (JP)		

## (54) Title : PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION

## (54) 発明の名称 経皮吸収製剤

## (57) Abstract

A first percutaneously absorbable preparation comprises a base, at least one drug selected from the group consisting of 3-ketodesogestrel and 17-esters thereof, and/or at least one drug selected from the group consisting of 17- $\beta$ -estradiol and esters thereof. A second percutaneously absorbable preparation comprises a support layer and, formed on one side thereof, a pressure-sensitive adhesive base layer comprising a pressure-sensitive adhesive, at least one drug selected from the group consisting of 3-ketodesogestrel and 17-esters thereof, and optionally at least one drug selected from the group consisting of 17- $\beta$ -estradiol and esters thereof. These preparations are easy to produce and use, and can supply 3-ketodesogestrel or 17-esters thereof, and/or 17- $\beta$ -estradiol or esters thereof through horny skins uniformly for long. Therefore they can be utilized for contraception, alleviation of menopause symptom, osteoporosis, menstruation disorder, and so forth.

(57) 要約

本発明の第1の経皮吸収製剤は、基剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなるものである。

本発明の第2の経皮吸収製剤は、支持体層の一面に、粘着剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、場合により加えられる17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなる粘着性基剤層が形成されるものである。

本発明の経皮吸収製剤は、容易に製造できると共に、容易に使用でき、長期間均一に3-ケトデソゲストレル又はその17-エステル、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール又はそのエステルを角質を有する皮膚を通して供給することができる。

従って、本発明の経皮吸収製剤は、避妊、更年期障害の軽減、骨粗鬆症、月経異常などに有効に使用できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SDE	スードアン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SSE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SIK	スロヴェニア
BF	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SNZ	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スウェーデン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	イスラエル	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 経皮吸収製剤

5 従来技術

本発明は経皮吸収製剤に関する。

3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルは、プロゲストゲンの一種であり、避妊効果や更年期障害の軽減効果などを有することが知られている。又、17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルは、エストロゲンの一種であり、更年期障害の軽減効果や骨粗鬆症、月経異常などに有効であることが知られている。更に、17- $\beta$ -エストラジオールとプロゲストゲンの共投与が避妊効果や更年期障害の軽減に効果があることも知られている〔例えば、CONTRACEPTION, VO 15 L. 17; 19-25(1978)〕。

しかしながら、このようなプロゲストゲンは副作用が大きく、大量投与すると、脳血栓、脳梗塞、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞、子宮癌などの原因となるという欠点を有していた。又、エストロゲンは、大量に連続投与すると子宮内膜症、子宮癌などの発生リスクが増加すると共に脂質代謝系、血液凝固系、心血管系などに悪影響を及ぼすという欠点があった。特に、経口投与した場合は胆囊炎、胆石症などの原因になるという欠点があった。更に、経口投与した場合は注射した場合と比較し薬効が低いという欠点があった。

25 この欠点を解消するため、薬物を徐放製剤化する方法が種々報告されている。例えば、特開昭64-70410号公報には、エチレン-酢酸ビニル共重合体と3-ケトデソゲスト

レルよりなるコア材料をエチレン-酢酸ビニル共重合体膜で被覆した皮下投与もしくは局部投与するインプラントが提案されている。

又、特開昭61-106508号公報には、ポリシロキサン、ポリウレタンなどの重合体の多孔性フィルムで形成されたチューブ状リングを2槽に区分し、各槽にプロゲストゲンとエストロゲンをそれぞれ封入した臍リング放出システムが記載されている。

しかし、前者のインプラントは、皮下に埋め込むか、子宮内もしくは子宮頸管領域に局部的に使用するものであり、皮下に埋め込むには医師による手術により埋め込まねばならず投与する時間、部位などが限定され費用が掛かるという欠点を有しており、局部的に使用するには装着に時間が掛かり且つ装着時に違和感があるという欠点があった。

又、後者の臍リング放出システムは製造が困難であり、使用するには装着に時間が掛かり且つ装着時に違和感があるという欠点があった。

本発明は、上記欠点に鑑み、容易に製造できると共に、容易に使用でき、長期間均一に3-ケトデソゲストレル及びその17-エステル、又は3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルと17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルの両者を角質を有する皮膚を透して供給することのできる経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

## 25 発明の開示

本発明の第1の経皮吸収製剤は、基剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種

以上の薬物、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなるものである。

本発明の第2の経皮吸収製剤は、支持体層の一面に、粘着剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、場合により加えられる17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなる粘着性基剤層が形成されるものである。

10 まず、第1の経皮吸収製剤について説明する。

本発明で使用される薬物は、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステル、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルであり、17- $\beta$ -エストラジオールのエステルはモノエステルであっても、ジエステルであってもよい。3-ケトデソゲストレル及び17- $\beta$ -エストラジオールの各エステルは、3-ケトデソゲストレル及び17- $\beta$ -エストラジオールを酸でエステル化することによって得られる。上記酸としては、酢酸、吉草酸、安息香酸、プロピオン酸、シピオン酸、ウンデシレン酸、エナント酸などの有機モノカルボン酸が挙げられる。

第1の経皮吸収製剤の薬物（3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物）の量は、少なくなると薬効がなくなり、多くなると基剤から析出するようになるので、余り析出しないように、経皮吸収製剤中0.001～20重量%であるのが好ましく、より好ましくは0.05～

15重量%であり、特に好ましくは0.1~10重量%である。

又、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物と、17- $\beta$ -エストラ5ジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物とを共に含む経皮吸収製剤では、前者の薬物と後者の薬物の量の重量比は、特に限定されるものではないが、一般には1:10~10:1であり、好ましくは1:5~5:1である。

10 第1の経皮吸収製剤に使用される基剤は、上記薬物を溶解することができ、薬学的に許容しうるものであればよく、従来より軟膏、クリーム、ジェリー、ペー、ローションなどの基剤として用いられているものが使用できる。例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチトラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩（例えばナトリウム塩）、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどのポリマー；カオリン、ベントナイトなどのコロイド性含水ケイ酸アルミニウム系鉱物、ビーガムなどのコロイド性含水ケイ酸マグネシウム・アルミニウム系鉱物；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン、ワセリンなどの油脂；白色ワセリン；パラフィン；流動パラフィン；プラスチベース；グリセリン、エチレングリコール、

ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコールなどの多価アルコール；ステアリン酸などの高級脂肪酸；イソプロピルアルコール、エチルアルコールなどの低級アルコール；セチルアルコール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール；水などが、そのまま又はこれ  
5 (ら) を含む組成物の形で使用される。

又、必要に応じて、シリカ、酸化亜鉛、酸化チタンなどの無機充填材；ソルビトールなどの保湿剤；粘度調節剤；老化防止剤；pH調節剤などが添加される。第1の経皮吸収製  
10 剤には必要に応じて経皮吸収促進剤が添加されることがある。用いられる経皮吸収促進剤としては、N-アシルサルコシン又はその塩；炭素数8～14のモノカルボン酸又はその塩；炭素数2～8のジカルボン酸又はその塩；炭素数3～8のヒドロキシジカルボン酸；炭素数8～16の脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応物である脂肪酸アミド；及び炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～18のアルコールとの反応物である高級脂肪酸エステルなどが  
15 例示される。これらは単独で又は2以上の組み合わせで使用される。

20 上記N-アシルサルコシン又はその塩としては、例えばN-ラウロイルサルコシン、N-ステアロイルサルコシン、N-オレオイルサルコシン、N-パルミトイルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシンなど及びこれらN-アシルサルコシンのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの塩が挙げられる。

25 上記炭素数8～14のモノカルボン酸又はその塩は、炭素数が7以下になると酸性が強く人体には適用できなくなり、

15以上になると吸収促進効果が低下するので、8～14に限定されるのであり、カプリン酸、ノナン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪族直鎖モノカルボン酸及びこれらモノカルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、  
5 マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの塩が好適に使用される。

上記炭素数2～8のジカルボン酸又はその塩は、炭素数が9以上になると吸収促進効果が低下するので、2～8に限定されるのであり、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、ピメリン酸、スペリン酸などの飽和脂肪族直鎖ジカルボン酸、フマル酸、マレイン酸などの不飽和脂肪族直鎖ジカルボン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸などの芳香族ジカルボン酸及びこれらジカルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩  
15 などの塩が好適に使用される。

上記炭素数3～8のヒドロキシジカルボン酸又はその塩は、炭素数が9以上になると吸収促進効果が低下するので、3～8に限定されるのであり、リンゴ酸、酒石酸及びこれらのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、  
20 アルミニウム塩などの塩が好適に使用される。

上記脂肪酸アミドは、炭素数8～16の脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応物である。脂肪族モノカルボン酸は炭素数が7以下になると揮発し易くなり、17以上になると吸収促進効果が低下するので、8～16に限定されるのであり、例えば、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、カプリン酸、カプリル酸などの飽和脂肪族モノカルボン酸が挙げられる。特に好ましい脂肪酸アミドは、

ラウリン酸ジエタノールアミドである。

上記高級脂肪酸は、炭素数が 9 以下になると揮発し易くなり、19 以上になると吸収促進効果が低下するので、10～18 に限定されるのであり、例えば、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、カプリン酸、ステアリン酸などの飽和脂肪族モノカルボン酸；パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸などの不飽和脂肪族モノカルボン酸及びセバシン酸などの飽和脂肪族ジカルボン酸が挙げられ、これら高級脂肪酸は一種でもよいし二種以上併用されてもよい。

又、上記アルコールは、炭素数が 19 以上になると吸収促進効果が低下するので、1～18 に限定されるのであり、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコールなどの脂肪族飽和アルコールが好適に使用され、これらアルコールは一種でもよいし二種以上併用されてもよい。

上記高級脂肪酸エステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル及びパルミチン酸イソプロピルが好適に使用される。

第 1 の経皮吸収製剤において、上記経皮吸収促進剤の量は、少量になると薬物の経皮吸収促進効果が得られず、多くなると基剤との相溶性が低下するので、経皮吸収製剤中 0.1～2.0 重量%が好ましく、より好ましくは 1～1.5 重量%であり、特に好ましくは 3～1.0 重量%である。

第 1 の経皮吸収製剤の構成は上述の通りであり、薬物及び必要に応じて添加される経皮吸収促進剤を基剤に混合溶解す

ることによってこの製剤が得られる。これは、好ましくは、軟膏、クリーム、ジェリー、ペースト、ローションなどの形をなし、標準的医薬調剤方法で調製される。又、パップ剤は、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタ  
5 レート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ナイロン、ポリウレタン、アルミニウム、不織布、織布などの支持体の一面に薬物と基剤及び必要に応じて経皮吸収促進剤よりなる層を形成することにより得られる。

10 第1の経皮吸収製剤の剤形としては軟膏が好ましい。

軟膏の基剤としては、ポリアクリル酸又はその塩、ポリエチレングリコール又はプロピレングリコール、低級アルコール（例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコールなど）及び水よりなるゲルが好ましい。

15 ポリアクリル酸又はその塩の量は軟膏中0.01～3重量%であることが好ましく、より好ましくは0.5～2.3重量%である。

20 ポリエチレングリコール又はプロピレングリコールの量は軟膏中5～45重量%であることが好ましく、より好ましくは10～44重量%である。

低級アルコールの量は軟膏中20～65重量%であることが好ましく、より好ましくは25～64重量%である。

水の量は軟膏中5～30重量%であることが好ましく、より好ましくは10～28重量%である。

25 軟膏の経皮吸収促進剤としては脂肪酸アミドが好ましく、特にラウリン酸ジエタノールアミドが好ましい。ラウリン酸ジエタノールアミドの量は軟膏中0.1～20重量%が好ま

しく、より好ましくは1～15重量%であり、特に好ましくは3～10重量%である。

第1の経皮吸収製剤の好適な実施形態は、基剤としてポリアクリル酸又はその塩、及び経皮吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミドを含む。このような製剤はより固いゲルを形成する。より固いゲルは身体表面に広がる傾向を示す。

上記製剤は、薬物としてステロイドを含む。薬物は好ましくはプロゲストゲン系化合物である。薬物はより好ましくは19-ノル-テストステロン誘導体である。19-ノル-テ  
10 ストステロン誘導体はデソゲストレル、3-ケトデソゲストレル、レボノルゲストレル、ゲストデン、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルエチステロン、ノルエチンドロン、ノルゲスチメート及びそれらのエステルよりなる群から選ばれることが好ましい。特に3-ケトデソゲストレル又はその  
15 エステルが好ましい。上記製剤の薬物はさらにエストロゲン系化合物を含むことが好ましい。エストロゲン系化合物がエチニルエストラジオール、 $\beta$ -エストラジオール及びそれらのエステルよりなる群から選ばれることが好ましい。製剤が  
3-ケトデソゲストレル、 $\beta$ -エストラジオール及びそれら  
20 のエステルよりなる群から選ばれる薬物を含む経皮吸収製剤が好ましい。

上記製剤のラウリン酸ジエタノールアミドの量は製剤中好ましくは0.1～20重量%、より好ましくは3～10重量%である。

25 つぎに、支持体層の一面に、粘着剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、場合により加えられる17- $\beta$ -エストラジオ-

ル及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなる粘着性基剤層が形成されてなる第2の経皮吸収製剤について説明する。

第2の経皮吸収製剤に使用される支持体は、薬物が不透過又は難透過性のものであって柔軟なものが好ましく、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体などの樹脂フィルム、アルミニウムシートなどが挙げられ、これらの積層シートであってもよく、これらが織布や不織布と積層されてもよい。

第2の経皮吸収製剤に用いる薬物は、第1の経皮吸収製剤について先に説明したものと同じである。

第2の経皮吸収製剤の薬物（3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、場合により加えられる17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物）の量は、少なくなると薬効がなくなり、多くなると基剤から析出するようになるので、余り析出しないように、粘着性基剤層中0.001~2.0重量%であるのが好ましく、より好ましくは0.1~1.5重量%であり、特に好ましくは0.5~1.2重量%である。

又、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物と、17- $\beta$ -エストラ

ジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物とを共に含む経皮吸収製剤では、前者の薬物と後者の薬物の量の重量比は、特に限定されるものではないが、一般には 1 : 10 ~ 10 : 1 であり、好ましくは 1 : 5 ~ 5 : 1 5 である。

第 2 の経皮吸収製剤に使用される粘着剤は、薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知の任意の粘着剤が使用でき、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤、ウレタン系粘着剤などが挙げられ、溶剤系、エマル 10 ジョン系、ホットメルト系など任意の性状のものが使用可能である。

上記アクリル系粘着剤とは、アルキル（メタ）アクリレートを主体とする粘着剤であって、アルキル（メタ）アクリレートと共に重合可能な官能性モノマーや多官能性モノマーとの 15 共重合体であってもよい。

アルキル（メタ）アクリレートとしては、メチル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、ブチル（メタ）アクリレート、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、n-オクチル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレートなどが挙げられ、アクリレートのアルキル基の炭素数は、少なくなると凝集力が向上するが粘着性が低下し、多くなると粘着力は向上するが凝集力が低下するので、4 ~ 1 2 のものが好ましい。

官能性モノマーとしては、（メタ）アクリル酸、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、グリシジルメタクリレート、N-メチロール（メタ）アクリルアミド、N-ブトキシメチルア

クリルアミドなどが挙げられる。

これら官能性モノマーを共重合しておけば、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウムなどの金属塩、イソシアネート、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、尿素樹脂、アンモニウムなどに  
5 よって架橋し、粘着剤の凝集力を向上させることができる。

又、多官能性モノマーは、粘着剤の凝集力を向上させるために共重合されるものであり、例えば、1, 6-ヘキサンジカルボン酸メタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、ジ  
10 ビニルベンゼン、ジビニルトルエン、ジアリルフタレート、ジアリルマレート、ジアリルアジペート、ジアリルグリコレート、トリアリルイソシアヌレート、ジエチレングリコールビスアリルカーボネートなどが挙げられる。

アクリル系粘着剤は、単量体単位としてアルキル(メタ)  
15 アクリレートと、これと共重合可能なビニル化合物とを含む共重合体からなるものでもよく、このビニル化合物としては、例えば、酢酸ビニル、アクリロニトリル、スチレン、N-ビニル-2-ピロリドンなどが挙げられる。

特に、2-エチルヘキシルアクリレート55~95重量%  
20 とN-ビニル-2-ピロリドン45~5重量%と多官能性モノマー0~0.5重量%の共重合体からなるアクリル系粘着剤が好ましい。

又、アクリル系粘着剤は、単量体単位として複数の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む共重合体からなるものも  
25 使用される。

特に、2-エチルヘキシルメタクリレート65~90重量%、2-エチルヘキシルアクリレート5~30重量%、ドデ

シルメタクリレート 5～30 重量% 及び多官能性モノマー 0～0.5 重量% の共重合体からなるアクリル系粘着剤が好ましい。

上記アクリル系粘着剤は、アルキル（メタ）アクリレート 5 を主成分とするものであり、他の成分は必要とする性能により適宜決定されれば良いが、一般に官能性モノマーは、粘着剤中 20 重量% 以下、好ましくは 1～10 重量% 共重合される。多官能性モノマーの量は、一般に粘着剤中 0～0.5 重量% である。又、ビニル化合物は、一般に粘着剤中 50 重量% 以下、好ましくは 40 重量% 以下共重合される。  
10

又、上記アクリル系粘着剤に、粘着付与剤、充填剤などが薬学的許容範囲内で添加されてもよいことは言うまでもない。

上記ゴム系粘着剤は、天然ゴム、ステレン-ブタジエンラバー、ポリイソブチレン、ステレン-イソブレン-ステレン 15 ブロック共重合体、ステレン-ブタジエン-ステレンブロック共重合体、ステレン-オレフィン-ステレンブロック共重合体などのゴムを含有する粘着剤であって、一般に、ロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデ 20 ン樹脂などの粘着付与剤が添加されてなる。

更に、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、ラッカセイ油、ゴマ油、大豆油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ヒマシ油などのオイル、オレイン酸、流動パラフィンなどが添加されてもよい。

25 第 2 の経皮吸収製剤でも必要に応じて粘着性基剤層に経皮吸収促進剤が添加されることがある。用いられる経皮吸収促進剤は、第 1 の経皮吸収製剤について先に説明したものと同

じである。

第2の経皮吸収製剤において、上記経皮吸収促進剤の量は、少量になると薬物の経皮吸収促進効果が得られず、多くなると基剤との相溶性が低下するので、粘着性基剤層中0.1～5.20重量%が好ましく、より好ましくは1～15重量%であり、特に好ましくは3～10重量%である。

粘着性基剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加せねばならず、貼付性が低下し、厚くなると製剤中の薬物が有効に利用されなくなり、コスト10が上昇するだけで性能は向上しないので、20～200μmが好ましく、より好ましくは30～100μmである。

第2の経皮吸収製剤の構成は上述の通りであり、その製造には任意の方法が採用されてよく、例えば、溶剤系、エマルジョン系などの粘着剤と薬物及び必要に応じて吸収促進剤を15混合し、支持体上に塗布、乾燥する方法、剥離紙上に塗布、乾燥した後、支持体上に転写する方法、ホットメルト系粘着剤と薬物及び必要に応じて吸収促進剤を混合し、支持体上に塗布する方法などが挙げられる。

3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルは、比較20的不安定な化合物であり、特に、酸と共に存していると経時的に分解してしまうので、第2の経皮吸収製剤を保存する際には、酸素を遮断したり、脱酸素剤と共に保存するのが好ましい。従って、酸素透過度の小さいフィルム、特に酸素透過度が $20 \text{ cm}^3 / \text{m}^2 \cdot \text{atm} \cdot 24 \text{ hrs}$  (25°C) 以下の25フィルムで包装するのが好ましく、このフィルムとしては、例えば、アルミニウムシート、ポリ塩化ビニリデンフィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン積層フィルム、ポリ塩化

ビニリデン-ポリプロピレン積層フィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリ塩化ビニル積層フィルム、ポリビニルアルコールフィルム、ナイロンフィルムなどが挙げられる。

上記脱酸素剤は、酸素を吸着、吸収又は除去しうるもので  
5 あって、従来公知の任意のものが使用可能であり、例えば、活性酸化鉄、ハイドロサルファイト（亜ニチオン酸ナトリウム）、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエンなどの粉状物、粒状物、顆粒状物、タブレット状物などが挙げられ、エージレスZ-20（三菱ガス化学社製）、鮮度保持剤F  
10 (凸版印刷社製)などの名称で市販されている。

本発明の第1及び第2の経皮吸収製剤の構成は上述の通りであり、容易に製造できると共に、容易に使用でき、長期間均一に3-ケトデソゲストレル又はその17-エステル、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルを角質を有する皮膚を透して供給することができる。

又、経皮吸収促進剤が基剤又は粘着性基剤層中に溶解されているものは、経皮吸収性に優れている。

従って、本発明の経皮吸収製剤は、避妊、更年期障害の軽減、骨粗鬆症、月経異常などに有効に使用できる。

20

#### 図面の簡単な説明

図1は実施例1～4の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図2は実施例1～4及び比較例1の血中濃度（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図3は実施例5～9の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図4は実施例10～14の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図5 実施例15～19の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

5 図6は実施例20～24の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図7は実施例10、11、15、16、20及び21の血中濃度（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

10 図8は実施例25～28の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図9は実施例25～28の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

15 図10は実施例25～28及び比較例2の血中濃度（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図11は実施例25～28及び比較例2の血中濃度（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図12は実施例29～33の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

20 図13は実施例29～33の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図14は実施例34～38の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

25 図15は実施例34～38の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図16は実施例39～43の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図17は実施例39～43の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図18は実施例44～48の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

5 図19は実施例44～48の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図20は実施例34、39及び44の血中濃度（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

10 図21は実施例34、39及び44の血中濃度（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図22は実施例49～52の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図23は実施例53～56の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

15 図24は実施例57～61の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図25は実施例62～65、68及び77の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

20 図26は実施例66、67及び69～71の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図27は実施例72～76の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図28は実施例92、93、96及び105の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

25 図29は実施例94、95、97及び99の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図30は実施例100～104の透過試験（17- $\beta$ -エ

ストラジオール) の結果を示すグラフである。

図31は実施例98及び106~108の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフである。

図32は実施例78、79、82及び91の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

図33は実施例80、81及び83~85の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

図34は実施例86~90の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

10 図35は実施例92、93、96及び105の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

図36は実施例94、95、97及び99の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

15 図37は実施例100~104の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

図38は実施例98及び106~108の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフである。

図39は実施例49~53、57及び62の血中濃度(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフである。

20 図40は実施例70、72、74、98、100及び102の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフであり、ポリアクリル酸濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

25 図41は実施例84、86、88、98、100及び102の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフであり、ポリアクリル酸濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

図42は実施例67、68、73、95、96及び101の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフであり、ポリエチレングリコール#400濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

5 図43は実施例81、82、87、95、96及び101の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフであり、ポリエチレングリコール#400濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

10 図44は実施例70、75、76、98、103及び104の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフであり、プロピレングリコール濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

15 図45は実施例84、89、90、98、103及び104の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフであり、プロピレングリコール濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

20 図46は実施例66、68、69、94、96及び97の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフであり、水又はエチルアルコール濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

25 図47は実施例80、82、83、94、96及び97の透過試験(3-ケトデソゲストレル)の結果を示すグラフであり、水又はエチルアルコール濃度の皮膚透過への影響を比較したものである。

図48は実施例68、71、96及び99の透過試験(17- $\beta$ -エストラジオール)の結果を示すグラフであり、エチルアルコール及びイソプロピルアルコールの皮膚透過への

影響を比較したものである。

図49は実施例82、85、96及び99の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフであり、エチルアルコール及びイソプロピルアルコールの皮膚透過への影響5を比較したものである。

図50は実施例68、70、96及び98の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフであり、ポリエチレングリコール#400及びプロピレングリコールの皮膚透過への影響を比較したものである。

10 図51は実施例82、84、96及び98の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフであり、ポリエチレングリコール#400及びプロピレングリコールの皮膚透過への影響を比較したものである。

15 図52は実施例109～116の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図53は実施例117～122の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図54は実施例123～130の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

20 図55は実施例131～138の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図56は実施例139～144の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

25 図57は実施例145～152の透過試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

図58は実施例131～138の透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

図 5 9 は実施例 1 3 9 ~ 1 4 4 の透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール) の結果を示すグラフである。

図 6 0 は実施例 1 4 5 ~ 1 5 2 の透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール) の結果を示すグラフである。

5 図 6 1 は実施例 1 0 9、1 1 7、1 1 8、1 2 0、1 2 2  
~ 1 2 4、1 2 8 及び 1 2 9 の血中濃度 (3-ケトデソゲストレル) の結果を示すグラフである。

10 図 6 2 は実施例 1 3 1、1 3 9、1 4 0、1 4 2、1 4 4  
~ 1 4 6、1 5 0 及び 1 5 1 の血中濃度 (3-ケトデソゲストレル) の結果を示すグラフである。

図 6 3 は実施例 1 3 1、1 3 9、1 4 0、1 4 2、1 4 5  
及び 1 4 6 の血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール) の結果を示すグラフである。

15 図 6 4 は実施例 1 4 4、1 5 0 及び 1 5 1 の血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール) の結果を示すグラフである。

図 6 5 は拡散セルを示す斜視図である。

### 発明の実施するための最良の形態

次に、本発明の実施例を説明する。

20 実施例 1 ~ 4 8

表 1 ~ 4 に示した所定量 (重量部) の基剤 { [プラスチベース (大正製薬社製)、ベントナイトマグマ (ベントナイト 1 0 重量部、グリセリン 1 0 重量部及び水 8 0 重量部よりなる混合分散物)、マクロゴール軟膏 [ポリエチレングリコール 4 0 0 (平均分子量) 5 0 重量部及びポリエチレングリコール 4 0 0 0 (平均分子量) 5 0 重量部よりなる混合物]、並びにポリアクリル酸ゲル [表 5 に示す所定量 (重量部) ポ

リアクリル酸ゲルD（ポリアクリル酸、水、ポリエチレングリコール#400（平均分子量）、プロピレングリコール、エチルアルコール及びイソプロピルアルコールよりなるゲル）] } と、薬物〔3-ケトデソゲストレル及び17- $\beta$ -エス5トراجیوール〕と、経皮吸収促進剤〔N-ラウロイルサルコシン、マレイン酸、リンゴ酸、カプリン酸、ラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピル〕とを乳鉢に供給し、基剤に他の添加物が溶解するまで攪拌して、経皮吸収製剤を得た。

10

15

20

25

5

10

15

20

25

表1

	基 剂		薬物	経 皮 吸 収 促 進 劑								
	プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ		マクロ ゴール マグマ	ポリア クリル 酸ゲル D	3-ケト デシゲス トレル	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイン 酸	リソコ酸	カプリン 酸	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
1	90	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
2	87	-	-	-	10	3	-	-	-	-	-	-
3	85	-	-	-	10	-	5	-	-	-	-	-
4	85	-	-	-	10	-	-	5	-	-	-	-
5	85	-	-	-	10	-	-	-	5	-	-	-
6	87	-	-	-	10	-	-	-	-	3	-	-
7	80	-	-	-	10	-	-	-	-	-	10	-
8	82	-	-	-	10	3	-	-	-	-	5	-
9	77	-	-	-	10	-	-	-	-	3	10	-
10	-	90	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
11	-	85	-	-	10	-	-	-	5	-	-	-
12	-	80	-	-	10	-	-	-	-	-	10	-

15

10

20

25

表2

基 剂		薬物		経 皮 吸 収 促 進 劑						
プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ	マクロ ゴール	ポリア クリル 酸ゲル D	3-ケト デソゲス トレル	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイン 酸	リソコ酸 酸	カプリン 酸	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
13	-	82	-	10	3	-	-	-	-	5
14	-	77	-	10	-	-	-	-	3	10
15	-	-	90	-	10	-	-	-	-	-
16	-	-	85	-	10	-	5	-	-	-
17	-	-	80	-	10	-	-	-	-	-
18	-	-	82	-	10	3	-	-	-	10
19	-	-	77	-	10	-	-	-	-	5
20	-	-	90	10	-	-	-	-	-	-
21	-	-	85	10	-	5	-	-	-	-
22	-	-	80	10	-	-	-	-	-	10
23	-	-	82	10	3	-	-	-	-	5
24	-	-	77	10	-	-	-	-	3	10

5

10

15

20

25

表3

基 剂		薬 物		経 皮 吸 収 促 進 剤			
プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ	マクロ ゴール	ポリア クリル 酸ゲル D	3-ケト デソゲス トレル	17- $\beta$ - エスト ラジオ- ラル	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイシ ン酸
25	84	-	-	8	8	-	-
26	81	-	-	8	8	3	-
27	79	-	-	8	8	-	5
28	79	-	-	8	8	-	-
29	79	-	-	8	8	-	-
30	81	-	-	8	8	-	-
31	74	-	-	8	8	-	-
32	76	-	-	8	8	3	-
33	71	-	-	8	8	-	-
34	-	84	-	8	8	-	-
35	-	79	-	8	8	-	5
36	-	74	-	8	8	-	-

10

15

20

25

5

表4

実 施 例	基 剤	薬 物		経皮吸収促進剤								
		プラスチ ベース	ベント ナイト マグマ	マクロ ゴール マグマ	ポリア クリル 酸ゲル D	3-ケト デノゲス トレル	17- $\beta$ - エスオ- ラジオ- ラル	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイン 酸	リソゴ酸	カプリン 酸	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド
37	-	76	-	8	8	3	-	-	-	-	-	5
38	-	71	-	8	8	-	-	-	-	-	3	10
39	-	84	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	79	-	8	8	-	5	-	-	-	-
41	-	-	74	-	8	8	-	-	-	-	-	10
42	-	-	76	-	8	8	3	-	-	-	-	5
43	-	-	71	-	8	8	-	-	-	-	3	10
44	-	-	84	8	8	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	79	8	8	-	5	-	-	-	-	-
46	-	-	74	8	8	-	-	-	-	-	-	10
47	-	-	76	8	8	3	-	-	-	-	-	5
48	-	-	71	8	8	-	-	-	-	3	10	-

表5 (ポリアクリル酸ゲルの組成)

	ポリアクリル酸ゲル	ポリアクリル酸	水	ポリエチレン グリコール #400	プロピレン グリコール	エチルアル コール	イソプロ ピルアル コール
5	A	1	10	30	-	55	-
10	B	1	25	10	-	60	-
15	C	1	25	30	-	40	-
	D	1	40	30	-	25	-
	E	1	25	-	30	40	-
	F	1	25	30	-	-	40
	G	0.5	25	-	30	40	-
	H	1	25	40	-	30	-
	I	2	25	-	30	40	-
	J	1	25	-	10	60	-
	K	1	25	-	40	30	-

20

25

得られた製剤に対し、図65に示した拡散セル1によって、薬物の皮膚透過試験を行った。拡散セル1は有底円筒状のレセプター槽2と、槽2の上に配置された有底円筒状のドナー槽3より形成されている。ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられており、底壁は周囲方向に延設されフランジ5が設けられている。レセプター槽2の上部にはフランジ6が設けられ、側壁には側方に突出したサンプリング口7が取り付けられている。フランジ5とフランジ6が対向して重ね合わされて、ドナー槽3とレセプター槽2が気密状にかつ同心状に積み重ねられている。又、レセプター槽2内部にはマグネット攪拌子9がいりてある。

ヘアレスマウス（6週齢、雄）を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪と筋層を除去して約5cm×5cmの皮膚片8を得た。得られた皮膚片8を拡散セル1のフランジ5とフランジ6の間に挟着し、ドナー層3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じた。

円形（10cm<sup>2</sup>）ポリエチレンテレフタレートフィルム10の一面に、得られた経皮吸収製剤200mgを均一に塗布し、経皮吸収製剤層が皮膚片8に接するように皮膚片8の中央部に貼付した。

レセプター層2にはレセプター溶液を満たし、温度37℃に保持された恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりマグネット攪拌子を回転させ攪拌した。試験開始後5、18、24時間に、サンプリング口7からレセプター液1mlを採取し、採取したレセプター液中の薬物量を高速クロマトグラフィにより測定した。レセプター液採取に際しては、採取後レセプター液を補充した。又、試験はn=3で行い、平均値

を計算した。結果を図1、3～6、8、9及び12～19に示した。

尚、レセプター液は、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ×が $5 \times 10^{-4}$ mol/l、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  が $2 \times 10^{-4}$ mol/l、 $\text{NaCl}$  が $1.5 \times 10^{-1}$ mol/l 及びゲンタマイシンが $10 \text{ ppm}$  溶解された水溶液に $\text{NaOH}$ の1N水溶液を添加してpHを7.2に調整した水溶液80重量部にポリエチレングリコール400を20重量部溶解することにより得た。

実施例1～4、10、11、15、16、20、21、25～28、34、39及び44で得られた製剤を用い、薬物の血中濃度を測定した。ウイスター系ラット（7週齢、雄）の背部全面を剃毛し、傷や炎症のないことを確認し、剃毛後24時間に、一面に、得られた製剤 $200 \text{ mg}$ が均一に塗布された、1インチ角のポリエチレンテレフタレートフィルムを貼付した。貼付後5、18及び24時間に血液を採取した。採取した血液を用いて、ラジオイムノアッセイ法により、薬物の血中濃度を測定し、結果を図2、7、10、11、20及び21に示した。

## 20 比較例1

水100重量部にカルボキシメチルセルロース0.01重量部を溶解した水溶液 $100 \text{ ml}$ に3-ケトデソゲストレル $100 \text{ mg}$ を溶解し、薬液を得た。得られた薬液 $1 \text{ ml}$ を、ガラスシリンジとカニューレを用いてウイスター系ラット（7週齢、雄）の胃内に投与し、実施例1で行ったと同様にして薬物の血中濃度を測定し、結果を図2に示した。

## 比較例 2

水 100 重量部にカルボキシメチルセルロース 0.01 重量部を溶解した水溶液 100 ml に 3-ケトデソゲストレル 80 mg 及び 17- $\beta$ -エストラジオール 80 mg を溶解し、  
5 薬液を得た。得られた薬液 1 ml を、ガラスシリンジとカニューレを用いてウイスター系ラット（7 週齢、雄）の胃内に投与し、実施例 1 で行ったと同様にして薬物の血中濃度を測定し、結果を図 10 及び 11 に示した。

## 10 実施例 4 9 ~ 10 8

実施例 1 と同様にして、表 6 ~ 11 に示した所定量（重量部）の基剤と、薬物と、経皮吸収促進剤とから経皮吸収製剤を得た。

15

20

25

10

15

20

25

5

表6

		基 剤		藥 物		経皮吸収促進剤	
プラス ベース	ペント ナイト マグマ	マクロ ゴール	ポリアクリ ル酸ゲル	17- $\beta$ エストラ ジオール	3-ケト デソゲス トレル	ラウリル 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
49	90	-	-	-	1.0	-	-
50	87	-	-	-	1.0	-	-
51	77	-	-	-	1.0	-	3
52	85	-	-	-	1.0	-	3 10
53	-	90	-	-	1.0	-	-
54	-	87	-	-	1.0	-	-
55	-	77	-	-	1.0	-	3 10
56	-	85	-	-	1.0	-	-
57	-	-	90	-	1.0	-	-
58	-	-	87	-	1.0	-	3
59	-	-	77	-	1.0	-	3 10

10

15

20

25

5

表7

実施例	基剤		薬物	経皮吸収促進剤					
	プラスチックベース	ペントナイトマグマ	マクロゴル	ポリアクリル酸ゲル	17-βエストロジオール	3-ケトデソゲストレル	ラウリン酸ジエタノールアミド	ミリスチン酸イソプロピルミド	マレイン酸
60	-	-	85	-	10	-	-	-	5
61	-	-	96	-	1	-	3	-	-
62	-	-	-	C:90	10	-	-	-	-
63	-	-	-	C:87	10	-	3	-	-
64	-	-	-	C:77	10	-	3	10	-
65	-	-	-	C:85	10	-	-	-	5
66	-	-	-	A:96	1	-	3	-	-
67	-	-	-	B:96	1	-	3	-	-
68	-	-	-	C:96	1	-	3	-	-
69	-	-	-	D:96	1	-	3	-	-
70	-	-	-	E:96	1	-	3	-	-

10

15

20

25

5

表8

基 剤		薬 物	経 皮 吸 収 促 進 劑				
プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ	ポリアクリ ル酸ゲル	17- $\beta$ エストラ ジオール	3-ケト デソゲス トレル	ラウリン 酸ジエタ ノールアル ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル	マレイン 酸
71	-	-	F: 96	1	-	3	-
72	-	-	G: 96	1	-	3	-
73	-	-	H: 96	1	-	3	-
74	-	-	I: 96	1	-	3	-
75	-	-	J: 96	1	-	3	-
76	-	-	K: 96	1	-	3	-
77	-	-	C: 96. 9	0. 1	-	3	-
78	-	-	C: 87	-	10	3	-
79	-	-	C: 85	-	10	-	5
80	-	-	A: 96	-	1	3	-

15

20

25

5

10

表9

		基 剤		薬 物	経 皮 吸 収 促 進 剤
プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ	マクロ ゴール	ポリアクリ ル酸デル	1,7- $\beta$ エストラ ジオール	3-ケト デソゲス トレル ミド
実 施 例	81	-	-	B: 96	-
	82	-	-	C: 96	-
	83	-	-	D: 96	-
	84	-	-	E: 96	-
	85	-	-	F: 96	-
	86	-	-	G: 96	-
例	87	-	-	H: 96	-
	88	-	-	I: 96	-
	89	-	-	J: 96	-
	90	-	-	K: 96	-

5

10

15

20

25

表10

	基	剤	薬	物	経皮吸収促進剤
プラスチ	ペント	マクロ	ポリアクリル	17- $\beta$	ラウリン酸ジエタノールアミド
ベース	ナイト	ゴール	酸ゲル	エストラジオール	ミリスチン酸イソプロピル
	マグマ			3-ケトデソゲル	マレイン酸
91	-	-	C: 96.9	-	0.1
92	-	-	C: 81	8	3
93	-	-	C: 80	8	-
94	-	-	A: 95	1	3
95	-	-	B: 95	1	3
96	-	-	C: 95	1	3
97	-	-	D: 95	1	3
98	-	-	E: 95	1	3
99	-	-	F: 95	1	3
100	-	-	G: 95	1	3

10

15

20

25

5

表11

		基 剂		藥 物		経皮吸収促進剤	
プラスチ ベース	ペント ナイト マグマ	マクロ ゴール	ポリアクリル 酸ゲル	17- $\beta$ エストラ ジオール	3-ケト デソゲス トレル	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル マレイン 酸
101	-	-	-	H: 96. 5	1	1	3
102	-	-	-	I: 95	1	1	3
103	-	-	-	J: 95	1	1	3
施 例	104	-	-	K: 95	1	1	3
	105	-	-	C: 96. 8	0. 1	0. 1	3
	106	-	-	E: 95. 5	1	0. 5	3
	107	-	-	E: 88. 5	1	0. 5	10
	108	-	-	E: 97. 5	1	0. 5	1
						-	-

得られた製剤に対し、図 6 5 に示した拡散セルを用いて、実施例 1 と同様にして、薬物の皮膚透過試験を行った。試験結果を図 2 2 ～ 3 8 に示す。

又、実施例 4 9 ～ 5 3 、 5 7 及び 6 2 の製剤に対し、薬物 5 の血中濃度を測定した。測定結果を図 3 9 に示す。

又、基剤の構成成分（ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール # 4 0 0 、プロピレングリコール、エチルアルコール及びイソプロピルアルコール）と、その濃度の皮膚透過への影響を図 4 0 ～ 5 1 に示す。

10

### 実施例 1 0 9 ～ 1 5 2

#### 粘着剤 A ～ E の合成

表 1 2 に示した所定量（重量部）のモノマー及び酢酸エチル 4 0 0 . 0 重量部を攪拌装置及び冷却装置付きセバラブル 15 フラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら 6 0 ℃ に昇温した。過酸化ラウロイル 2 . 0 重量部をシクロヘキサン 1 0 0 . 0 重量部に溶解した溶液を 1 0 分割し、その 1 をセバラブルフラスコに添加し、重合を開始した。残部の 9 を反応開始後 5 時間目から 1 時間間隔で添加し、添加終了後さらに 1 20 9 時間反応した。尚、粘度調節のため反応開始後 5 時間毎に酢酸エチルを 5 0 重量部づつ 5 回添加した。反応終了後、冷却し、固体分濃度が 3 5 重量 % になるように酢酸エチルを添加した。

#### 粘着剤 F の合成

25 表 1 2 に示した所定量（重量部）のモノマー及び酢酸エチル 2 5 6 . 0 重量部を攪拌装置及び冷却装置付きセバラブル フラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら 7 0 ℃ に昇温

した。過酸化ラウロイル 2.0 重量部をシクロヘキサン 100.0 重量部に溶解した溶液を 10 分割し、その 1 をセバラブルフラスコに添加し、重合を開始した。重合開始後 5 時間目から残部の 9 を 1 時間間隔で添加し、添加終了後さらに 15 9 時間反応した。尚、粘度調節のため反応開始後 5 時間毎に酢酸エチルを 27 重量部づつ 5 回添加した。反応終了後、冷却し、固体分濃度が 50 重量% になるように酢酸エチルを添加した。

#### 粘着剤 G の合成

10 天然ゴム 100 重量部、ポリブテン 20 重量部、ポリテルペン樹脂（安原樹脂社製、YS レジン PX 1150）80 重量部及びシクロヘキサン 1000 重量部を攪拌装置及び冷却装置付きセバラブルフラスコに供給し、25 °C で 96 時間攪拌して溶解して、固体分 16.7 重量% の粘着剤を得た。

15 貼付剤の調製

表 13～16 に示した所定量（重量部）の粘着剤、3-ケトデソゲストレル、17- $\beta$ -エストラジオール、N-ラウロイルサルコシン、マレイン酸、リンゴ酸、カプリン酸、ラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピル 20 をデゾルバーに供給し、均一に混合した。得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム（厚み 40  $\mu\text{m}$ ）上に塗布、乾燥して厚さ 60  $\mu\text{m}$  の粘着剤層を形成し、次いで、厚さ 50  $\mu\text{m}$  のポリエチレンテレフタレート-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルムの酢酸 25 ビニル共重合体層上に転写して本発明の経皮吸収製剤を得た。

20

25

5

10

15

表12

	粘着剤	A	B	C	D	E	F
配	2-エチルヘキシルアクリレート	302.0	249.6	333.1	374.9	166.3	34.9
ドデシルメタクリレート	-	-	-	-	-	-	48.3
2-エチルヘキシルメタクリレート	-	-	-	-	-	-	301.0
合	N-ビニル-2-ピロリドン	98.0	150.4	66.9	25.1	133.7	-
1, 6-ヘキサンジコール	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.0384
	メタクリレート						

表13

	実施例							
	109	110	111	112	113	114	115	116
粘着剤 ( 固形分 )	92	92	94	97	88	97	99	99
被物 3-ケトデシゲストレル	8	8	6	3	12	3	1	1

H ; シリコーン粘着剤 (ダウ・コーニング社製、シラスコン355)

表14

5	粘着剤 (固体分)	薬物	経皮吸収促進剤						
			3-ケト デソゲス トレル	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイン 酸	リンゴ酸	カプリン 酸	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
			8	5	-	-	-	-	-
10	実 施 例	117	A 87	8	5	-	-	-	-
		118	A 87	8	-	5	-	-	-
		119	A 87	8	-	-	5	-	-
		120	A 87	8	-	-	-	5	-
		121	A 89	8	-	-	-	-	3
		122	F 94	3	-	-	-	-	3
		123	A 84	8	3	-	-	-	5
		124	A 82	8	-	5	-	-	5
		125	A 82	8	-	-	5	-	5
		126	A 82	8	-	-	-	5	-
		127	A 84	8	-	-	-	-	3
		128	F 84	3	3	-	-	-	10
		129	F 84	3	-	-	-	-	3
		130	F 87	3	-	-	-	-	10

10

15

20

25

5

表15

		実施例							
		131	132	133	134	135	136	137	138
粘着剤 ( 固形分 )	A	88	88	92.8	96.4	85.6	96.4	98.8	98.8
	B								
3-ケトデングストレル 物	6	6	3.6	1.8	7.2	1.8	0.6	0.6	
17- $\beta$ -エストラジオール	6	6	3.6	1.8	7.2	1.8	0.6	0.6	

H ; シリコーン粘着剤 (ダウ・コーニング社製、シラスコン355)

表 16

		粘着剤 (固形分)	薬物		経皮吸収促進剤						
			3-ケト デソゲス トレル	17- $\beta$ -エスト ラジオール	N-ラウ ロイルサ ルコシン	マレイン 酸	リンゴ酸	カプリン 酸	ラウリン 酸ジエタ ノールア ミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル	
実 施 例	139	A 83	6	6	5	-	-	-	-	-	
	140	A 83	6	6	-	5	-	-	-	-	
	141	A 83	6	6	-	-	5	-	-	-	
	142	A 83	6	6	-	-	-	5	-	-	
	143	A 85	6	6	-	-	-	-	3	-	
	144	F 93. 4	1. 8	1. 8	-	-	-	-	3	-	
	145	A 80	6	6	3	-	-	-	-	5	
	146	A 78	6	6	-	5	-	-	-	5	
	147	A 78	6	6	-	-	5	-	-	5	
	148	A 78	6	6	-	-	-	5	-	5	
	149	A 80	6	6	-	-	-	-	3	5	
	150	F 83. 4	1. 8	1. 8	3	-	-	-	-	10	
	151	F 83. 4	1. 8	1. 8	-	-	-	-	3	10	
	152	F 86. 4	1. 8	1. 8	-	-	-	-	-	10	

得られた製剤に対し、図 6 5 に示した拡散セルを用いて、実施例 1 と同様にして、薬物の皮膚透過試験を行った。拡散セルの構成は実施例 1 で記載した通りである。ただし、経皮吸収製剤は円形 ( $10 \text{ cm}^2$ ) に切断し、粘着性基剤層が皮膚片 8 に接するように皮膚片 8 の中央部に貼付した。試験結果を図 5 2 ~ 6 0 に示す。

実施例 109、117、118、120、122~124、128、129、131、139、140、142、144~146、150 及び 151 で得られた製剤に対し、薬物の血中濃度を測定した。ウイスター系ラット (7 週齢、雄) の背部全面を剃毛し、傷や炎症のないことを確認し、剃毛後 24 時間に、一面に得られた 1 インチ角の製剤を貼付した。貼付後 5、18 及び 24 時間に血液を採取した。採取した血液を用いて、ラジオイムノアッセイ法により、薬物の血中濃度を測定し、結果を図 6 1 ~ 6 4 に示す。

実施例 109、123、124、125、126、131、145、146、147 及び 148 で得られた 9 cm 角の製剤を下記方法で包材で包装し、25 °C、40 °C 及び 60 °C で、30 日保存した後、3-ケトデソゲストレルの初期含有量に対する残存率を測定した。

包装方法 1 ; アルミニウムフィルム (厚み 9  $\mu\text{m}$ ) の一面にポリエチレンテレフタレートフィルム (厚み 12  $\mu\text{m}$ ) とポリエチレンフィルム (厚み 13  $\mu\text{m}$ ) が積層され、多面にポリエチレンフィルム (厚み 40  $\mu\text{m}$ ) が積層された積層フィルム (10 cm 角) のポリエチレンフィルムを対向させ、ヒートシールにより、製剤を封入した。

包装方法 2 ; 包装方法 1 と同様にして製剤と脱酸素剤 (三

菱ガス化学社製、エージレス Z - 20、酸素吸収能力 20 c  
m<sup>3</sup> ) 1 個を封入した。

包装方法 3 ; 包装方法 1 と同様にして製剤とシリカゲル 2.  
5 g を封入した。又、3-ケトデソゲストレルの残存率は、  
5 5.0 m l のメチルアルコールで 25 °C、24 時間抽出し、高  
速液体クロマトグラフィにより測定した。測定は n = 3 で行  
い、平均値を計算した。

残存率の測定結果を表 17 ~ 18 に示す。

10

15

20

25

表 1 7

		包装方法	初期	25℃保存	40℃保存	60℃保存
5	109	1	100	99	98	97.4
		2	100	100	100	100
		3	100	100	100	99
	123	1	100	97	94.5	91
		2	100	100	100	100
		3	100	98	96	93
	124	1	100	81	67.7	38.2
		2	100	98	94	91
		3	100	85	68	40
10	125	1	100	94	88.7	78
		2	100	99	98	96
		3	100	96	88.9	79
	126	1	100	98	96.5	94
		2	100	100	100	100
		3	100	98	97	94

20

25

表 18

5

10

15

20

25

		包装方法	初 期	25℃保存	40℃保存	60℃保存
実 施 例	131	1	100	99	98	97.4
		2	100	100	100	100
		3	100	100	100	99
	145	1	100	97	94.5	91
		2	100	100	100	100
		3	100	98	96	93
	146	1	100	81	67.7	38.2
		2	100	98	94	91
		3	100	85	68	40
	147	1	100	94	88.7	78
		2	100	99	98	96
		3	100	96	88.9	79
	148	1	100	98	96.5	94
		2	100	100	100	100
		3	100	98	97	94

産業上に利用可能性

本発明の経皮吸収製剤は、容易に製造できると共に、容易に使用でき、長期間均一に 3-ケトデソゲストレル又はその 17-エステル、及び／又は 17- $\beta$ -エストラジオール又 5 はそのエステルを角質を有する皮膚を透して供給することができる。

従って、本発明の経皮吸収製剤は、避妊、更年期障害の軽減、骨粗鬆症、月経異常などに有効に使用できる。

10

15

20

25

## 請求の範囲

1. 基剤、3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物よりなる経皮吸収製剤。

2. 3-ケトデソゲストレル及びその17-エステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物、及び／又は17- $\beta$ -エストラジオール及びそのエステルよりなる群から選ばれた一種以上の薬物の量が製剤中0.001～20重量%である請求の範囲1による経皮吸収製剤。

3. 薬物の量が製剤中0.1～10重量%である請求の範囲2による経皮吸収製剤。

4. 基剤が、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターーチトラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム系鉱物、コロイド性含水ケイ酸マグネシウム・アルミニウム系鉱物、ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、ラノリン、

ワセリン、白色ワセリン、パラフィン、流動パラフィン、プラスチベース、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、高級脂肪酸、低級アルコール、高級アルコール及び水よりなる群から選ばれた一種以上のもの又はこれ(ら)を含む組成物である請求の範囲1～3のうち1による経皮吸収製剤。

5. 更に、N-アシルサルコシン又はその塩；炭素数8～14のモノカルボン酸又はその塩；炭素数2～8のジカルボン酸又はその塩；炭素数3～8のヒドロキシジカルボン酸；炭素数8～16の脂肪族モノカルボン酸とモノ又はジエタノールアミンとの反応物である脂肪酸アミド；及び炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～18のアルコールとの反応物である高級脂肪酸エステルよりなる群から選ばれた一種以上の経皮吸収促進剤を含む請求の範囲1～4のうち1による経皮吸収製剤。

6. 経皮吸収促進剤の量が製剤中0.1～20重量20%である請求の範囲5による経皮吸収製剤。

7. 経皮吸収促進剤の量が製剤中3～10重量%である請求の範囲6による経皮吸収製剤。

25 8. 軟膏である請求の範囲1から7のうちの1による経皮吸収製剤。

9. 基剤がポリアクリル酸又はその塩、ポリエチレンギリコール又はプロピレングリコール、低級アルコール及び水よりなる請求の範囲8による経皮吸収製剤。

5 10. ポリアクリル酸又はその塩の量は軟膏中0.01～3重量%、ポリエチレンギリコール又はプロピレングリコールの量が軟膏中5～45重量%、低級アルコールの量は軟膏中20～65重量%、及び水の量が軟膏中5～30重量%である請求の範囲9による経皮吸収製剤。

10

11. ポリアクリル酸又はその塩の量は軟膏中0.5～2.3重量%、ポリエチレンギリコール又はプロピレングリコールの量が軟膏中10～44重量%、低級アルコールの量は軟膏中25～64重量%、及び水の量が軟膏中10～215重量%である請求の範囲10による経皮吸収製剤。

12. 経皮吸収促進剤がラウリン酸ジエタノールアミドである請求の範囲8による経皮吸収製剤。

20 13. ラウリン酸ジエタノールアミドの量が製剤中0.1～20重量%である請求の範囲12による経皮吸収製剤。

14. ラウリン酸ジエタノールアミドの量が製剤中3～10重量%である請求の範囲13による経皮吸収製剤。

25

15. 基剤としてポリアクリル酸、経皮吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミド、および薬物よりなる経

皮吸収製剤。

16. 薬物がステロイドである請求の範囲15による  
経皮吸収製剤。

5

17. 薬物がプロゲストゲン系化合物である請求の範  
囲15又は16による経皮吸収製剤。

18. 薬物が19-ノルーテストステロン誘導体であ  
10 求の範囲15~17のうちいずれか1による経皮吸収製  
剤。

19. 19-ノルーテストステロン誘導体がデソゲス  
トレル、3-ケトデソゲストレル、レボノルゲストレル、ゲ  
15 ストデン、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルエチ  
ステロン、ノルエチンドロン、ノルゲスチメート及びそれら  
のエステルよりなる群から選ばれる請求の範囲18による経  
皮吸収製剤。

20. 20. 19-ノルーテストステロン誘導体が3-ケト  
デソゲストレル又はそのエステルである請求の範囲19によ  
る経皮吸収製剤。

21. 薬物がさらにエストロゲン系化合物を含む17  
25 ~20のうちいずれか1による経皮吸収製剤。

22. エストロゲン系化合物がエチニルエストラジオ

ール、 $\beta$ -エストラジオール及びそれらのエステルよりなる群から選ばれる請求の範囲 21 による経皮吸収製剤。

23. 製剤が 3-ケトデソゲストレル、 $\beta$ -エストラジオール及びそれらのエステルよりなる群から選ばれる薬物を含む請求の範囲 20 による経皮吸収製剤。

24. ラウリン酸ジエタノールアミドの量が製剤中 0.1 ~ 2.0 重量% である請求の範囲 15 ~ 23 のうちいずれか 10 1 による経皮吸収製剤。

25. ラウリン酸ジエタノールアミドの量が製剤中 3 ~ 10 重量% である請求の範囲 15 ~ 24 のうちいずれか 1 による経皮吸収製剤。

26. さらに支持体層と同層の一面に積層された粘着性基剤層とを含み、粘着性基剤層は粘着剤を含む請求の範囲 15 ~ 25 のうちいずれか 1 による経皮吸収製剤。

27. 薬物の量が粘着性基剤層中 0.001 ~ 2.0 重量% である請求の範囲 26 による経皮吸収製剤。

28. 薬物の量が粘着性基剤層中 0.5 ~ 1.2 重量% である請求の範囲 27 による経皮吸収製剤。

29. 粘着剤がアクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤及びウレタン系粘着剤よりなる群から選ばれ

たものである請求の範囲 26～28 のうち 1 による経皮吸収貼付剤。

30. 粘着剤がアクリル系粘着剤であり、アクリル系  
5 粘着剤が、単量体単位としてアルキル(メタ)アクリレート  
と、これと共に重合可能なビニル化合物とを含む共重合体から  
なる請求の範囲 29 による経皮吸収貼付剤。

31. アクリル系粘着剤が、単量体単位としてアルキ  
10 ル(メタ)アクリレートと N-ビニル-2-ピロリドンとを  
含む共重合体からなる請求の範囲 30 による経皮吸収貼付剤。

32. アクリル系粘着剤が 2-エチルヘキシルアクリ  
レート 55～95 重量% と N-ビニル-2-ピロリドン 5～  
15 45 重量% と多官能性モノマー 0～0.5 重量% の共重合体  
からなる請求の範囲 31 による経皮吸収貼付剤。

33. アクリル系粘着剤が、単量体単位として複数の  
(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む共重合体からな  
20 る請求の範囲 29 による経皮吸収製剤。

34. アクリル系粘着剤が 2-エチルヘキシルメタク  
リレート 65～90 重量%、2-エチルヘキシルアクリレー  
ト 5～30 重量%、ドデシルメタクリレート 5～30 重量%  
25 及び多官能性モノマー 0～0.5 重量% の共重合体からなる  
請求の範囲 33 による経皮吸収製剤。

35.  $20 \text{ cm}^3 / \text{m}^2 \cdot \text{atm} \cdot 24 \text{ hrs}$  (25 °C) 以下の酸素透過度をもち、アルミニウムシート、ポリ塩化ビニリデンフィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレン積層フィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリプロピレン積層フィルム、ポリ塩化ビニリデン-ポリ塩化ビニル積層フィルム、ポリビニルアルコールフィルム、ナイロンフィルムよりなる群から選ばれた包装容器に包装されている請求の範囲 15 ~ 34 のうちの 1 による経皮吸収製剤。

10

15

20

25

図1 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

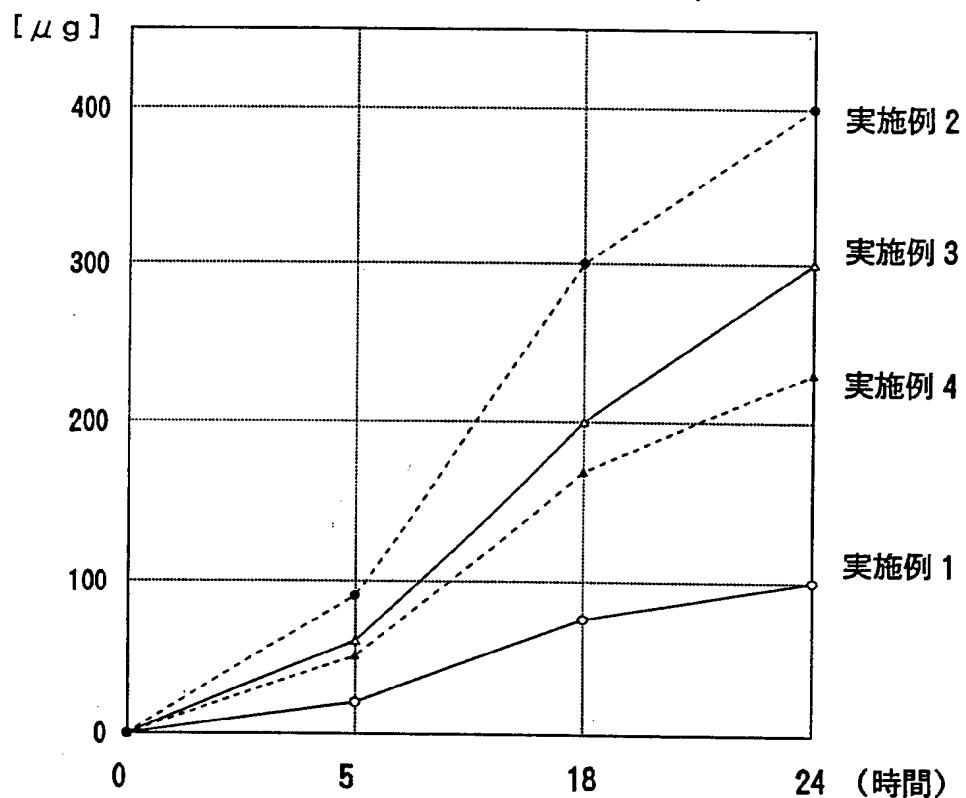


図2 血中濃度 (3-ケトデソゲストレル)

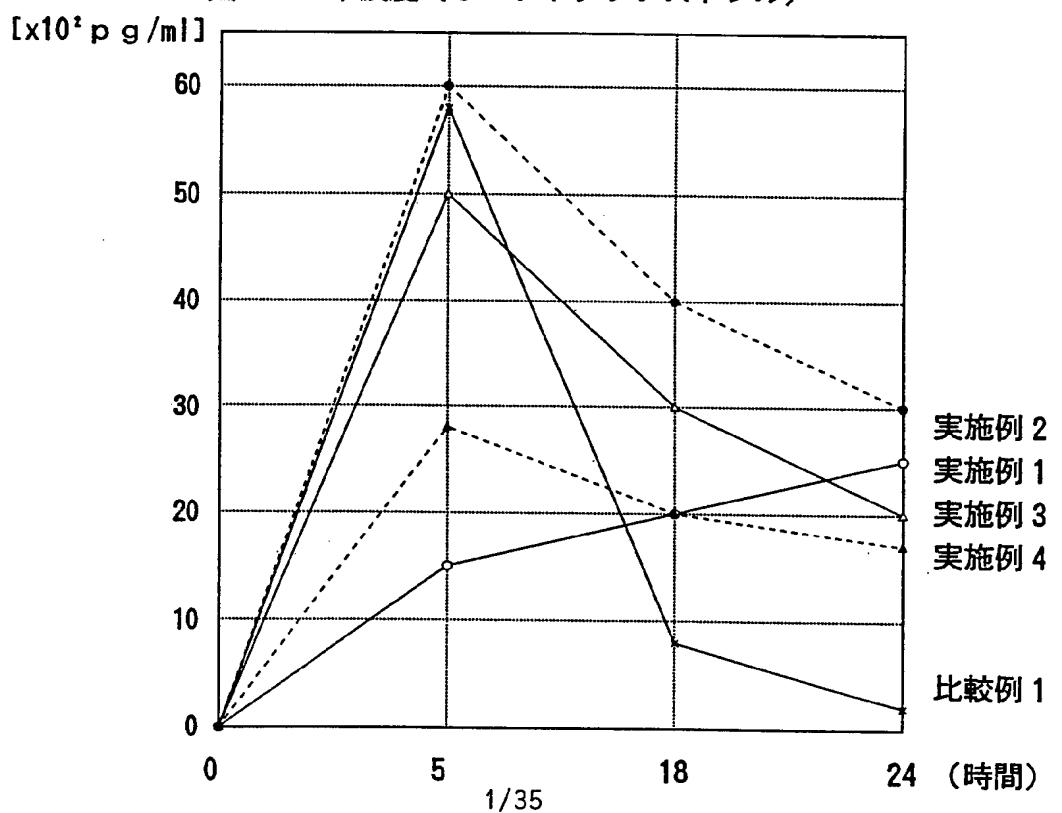


図3 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

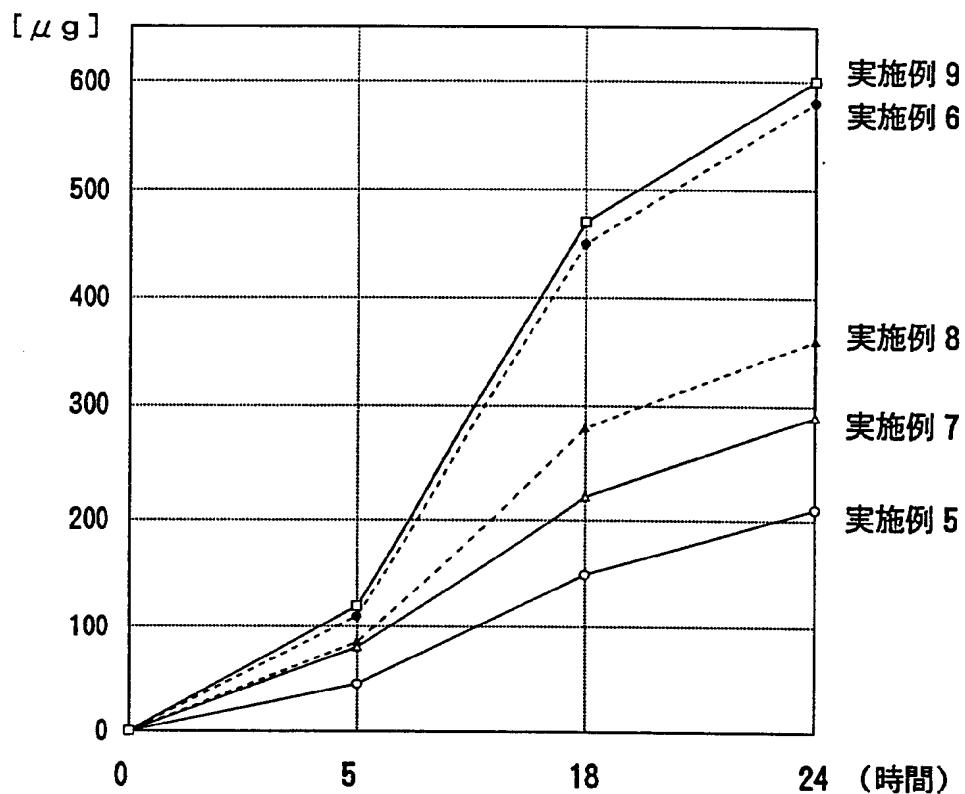


図4 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

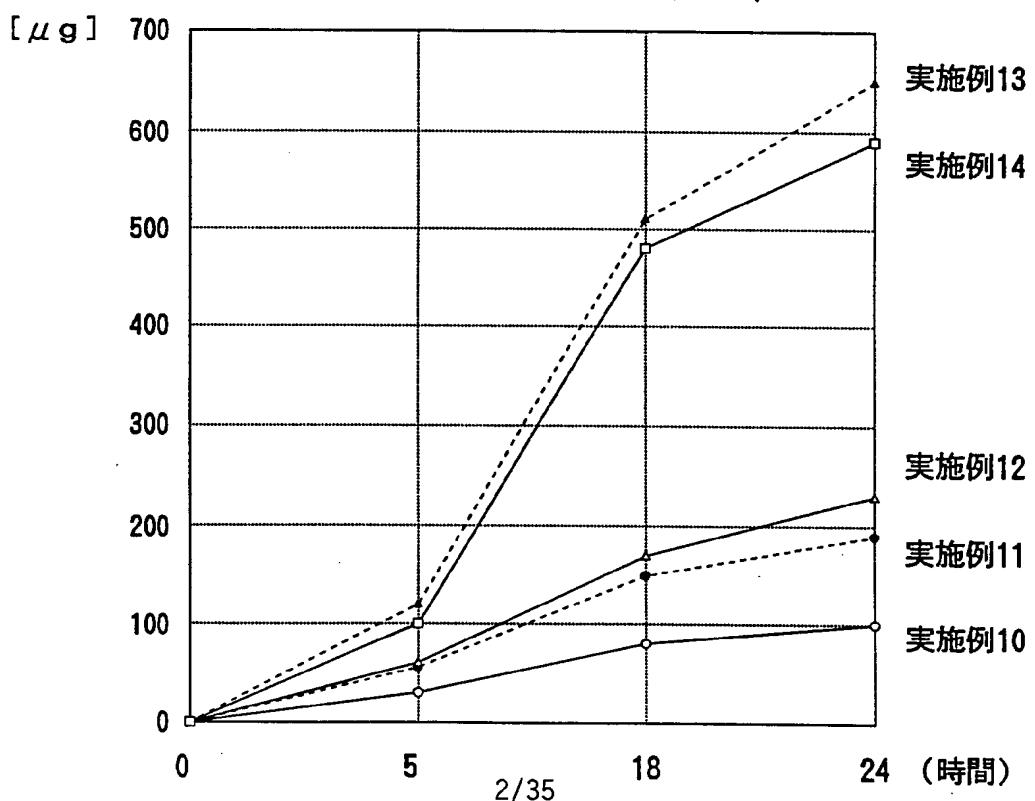


図5 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

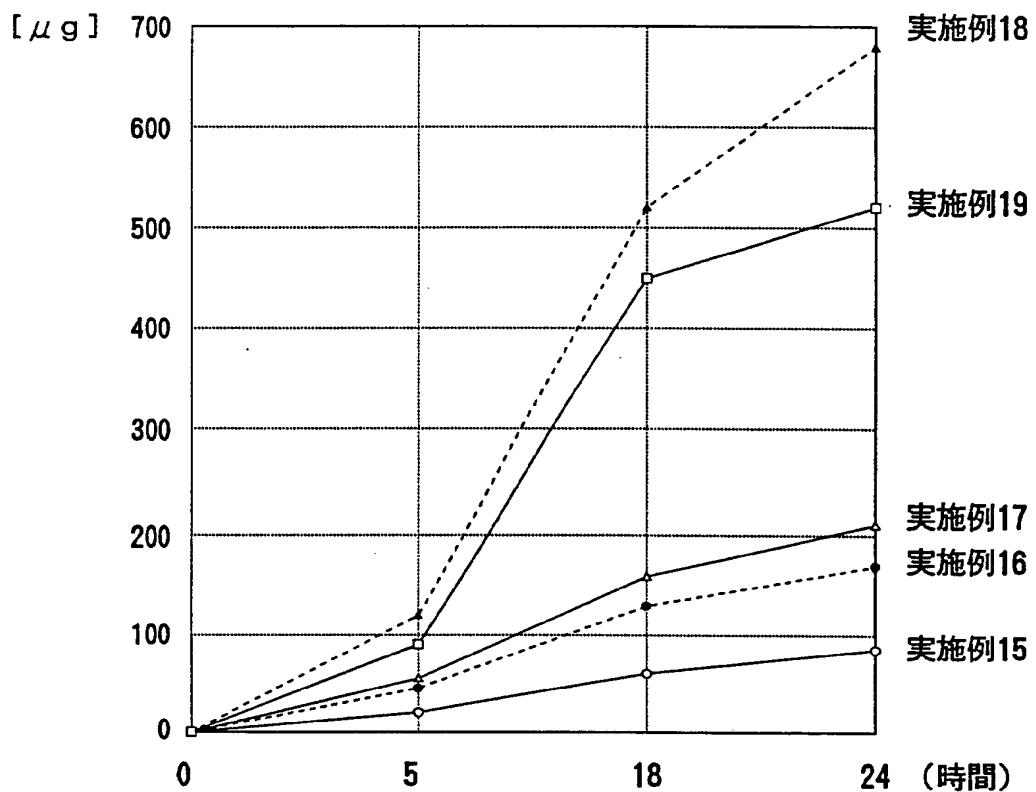


図6 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

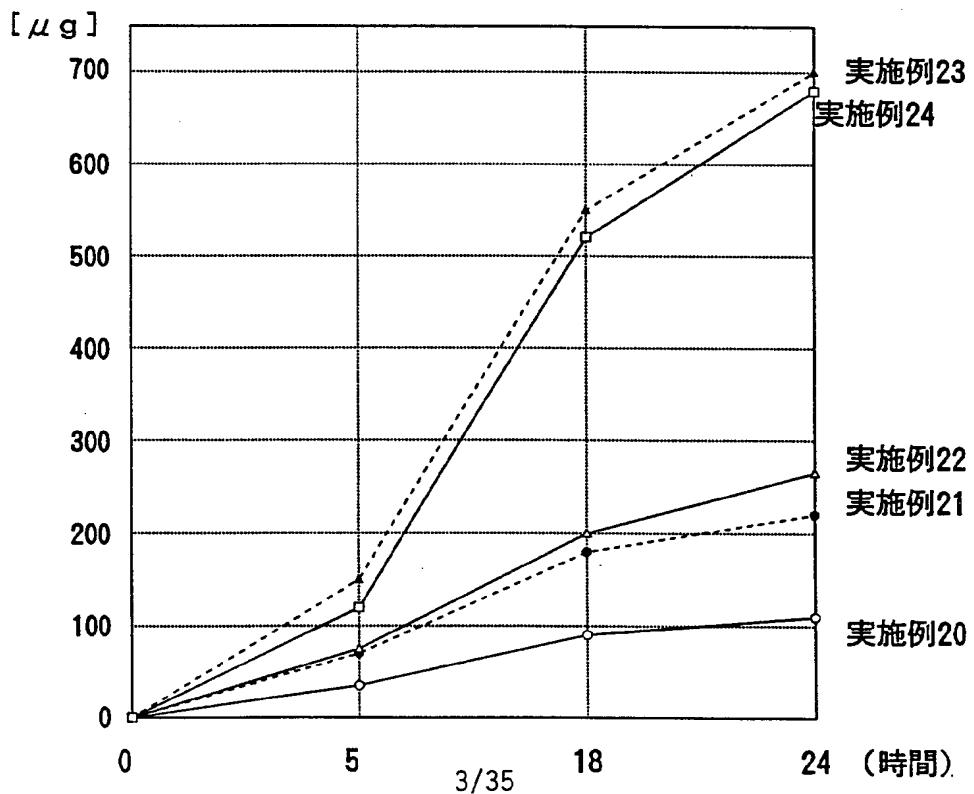


図7 血中濃度（3-ケトデソゲストレル）

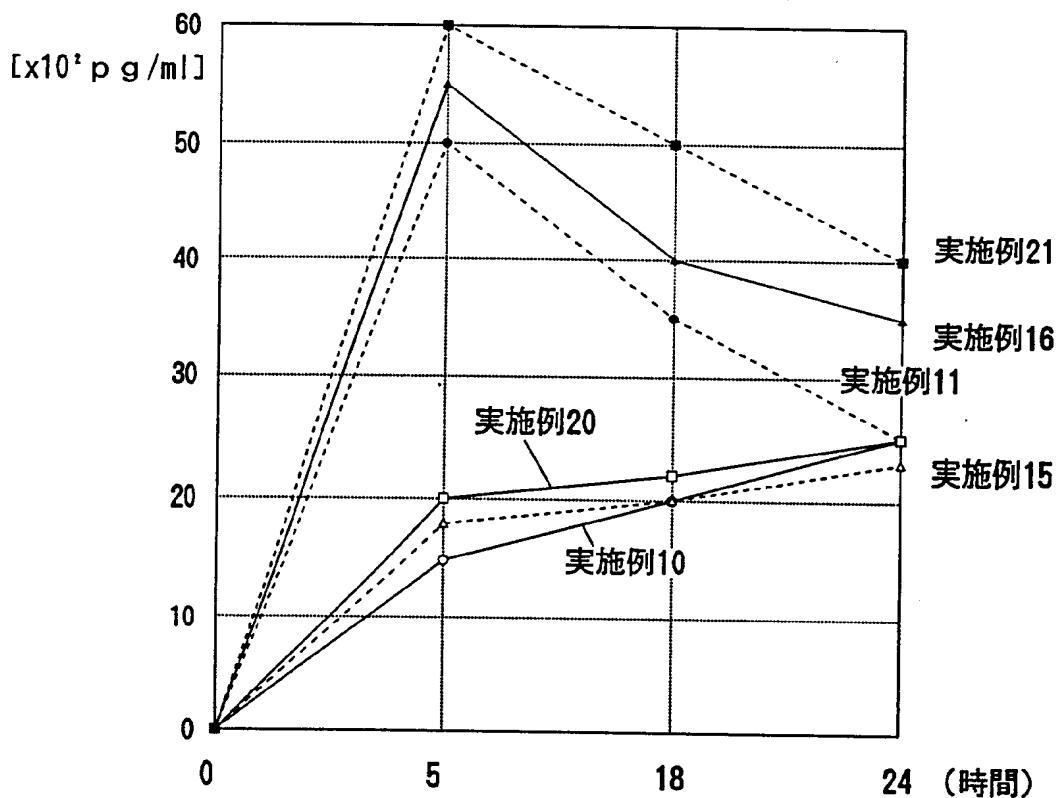


図8 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

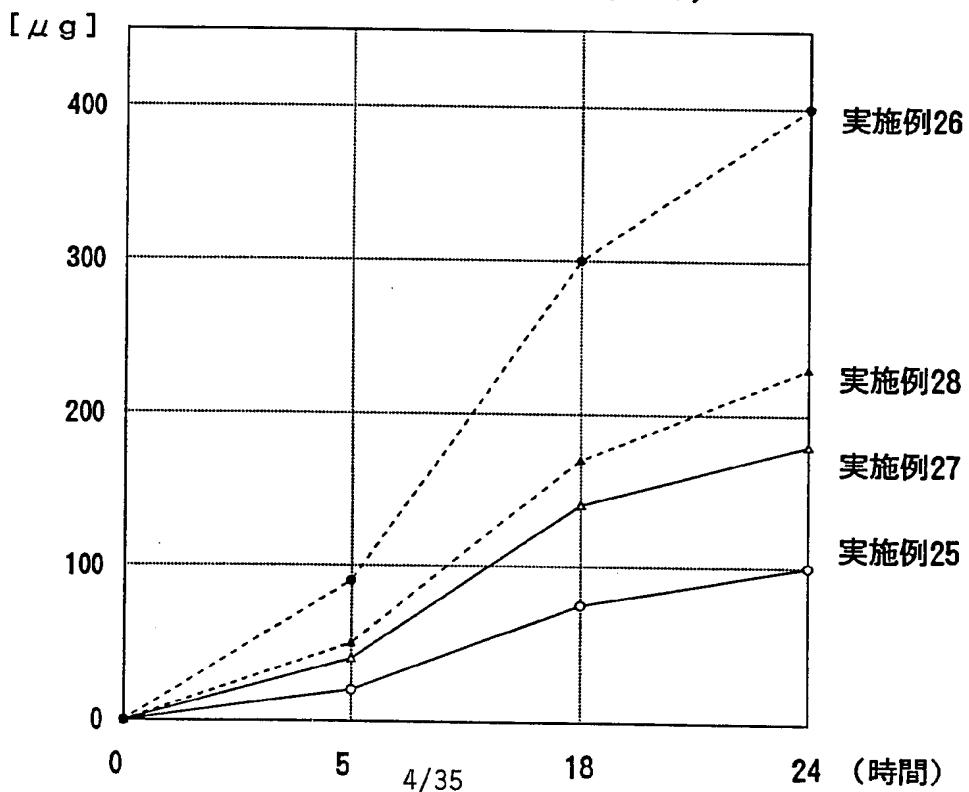


図9 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

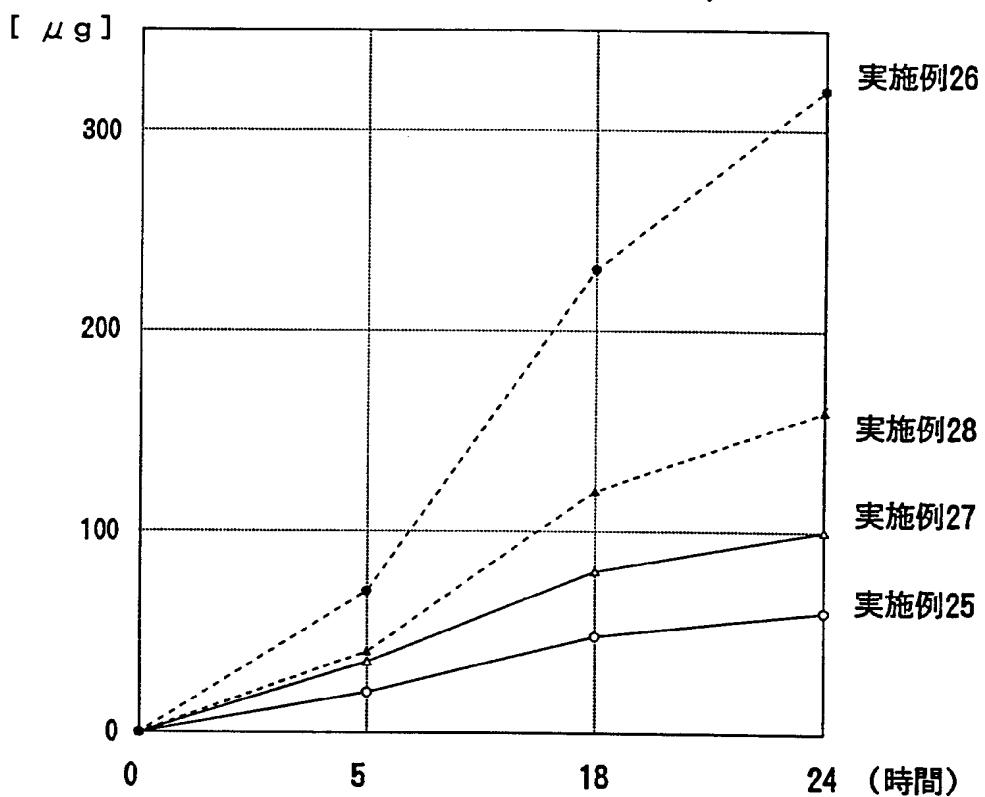


図10 血中濃度 ((3-ケトデソゲストレル)

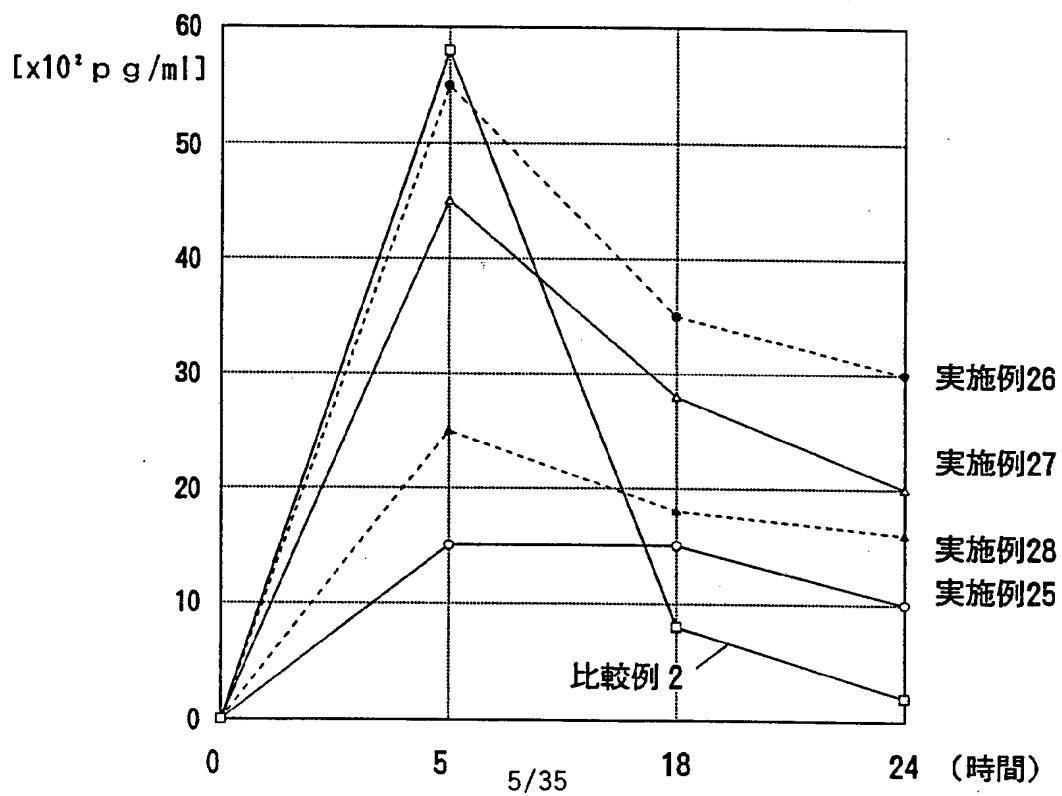


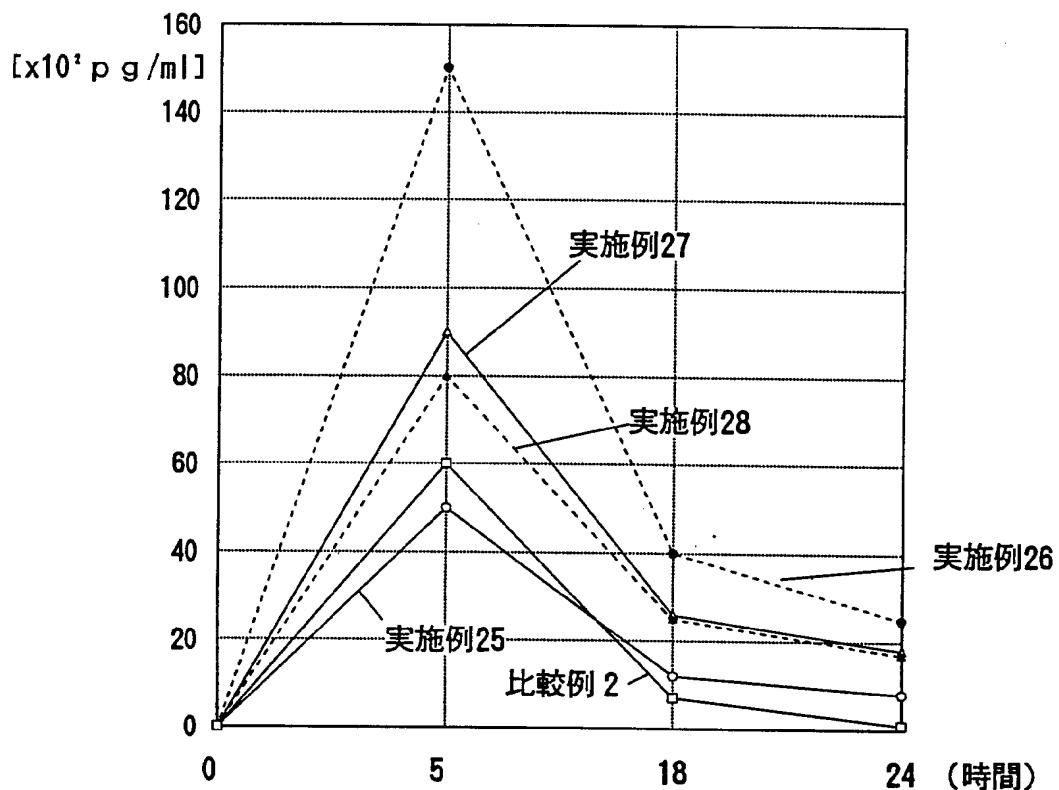
図11 血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図12 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

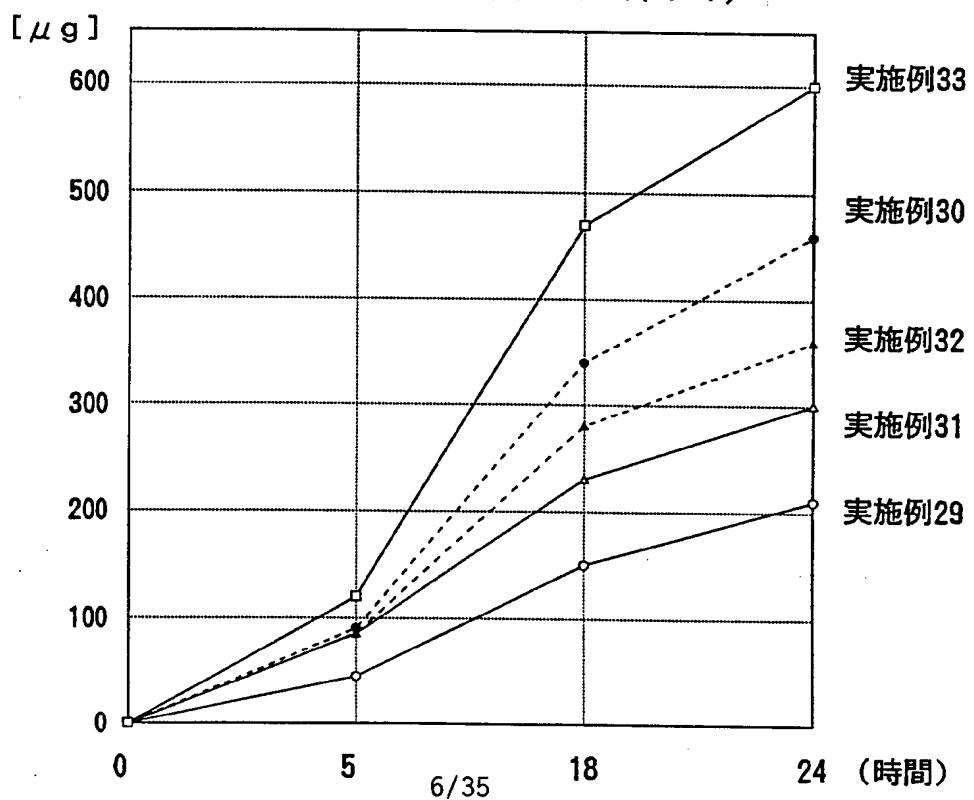


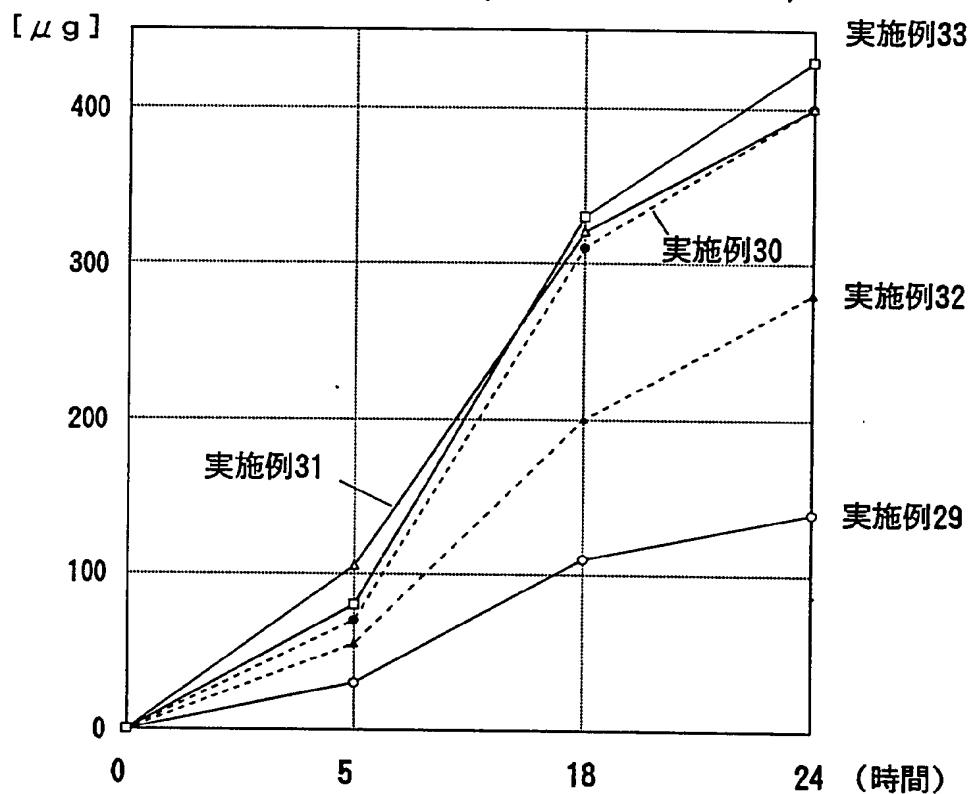
図13 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図14 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

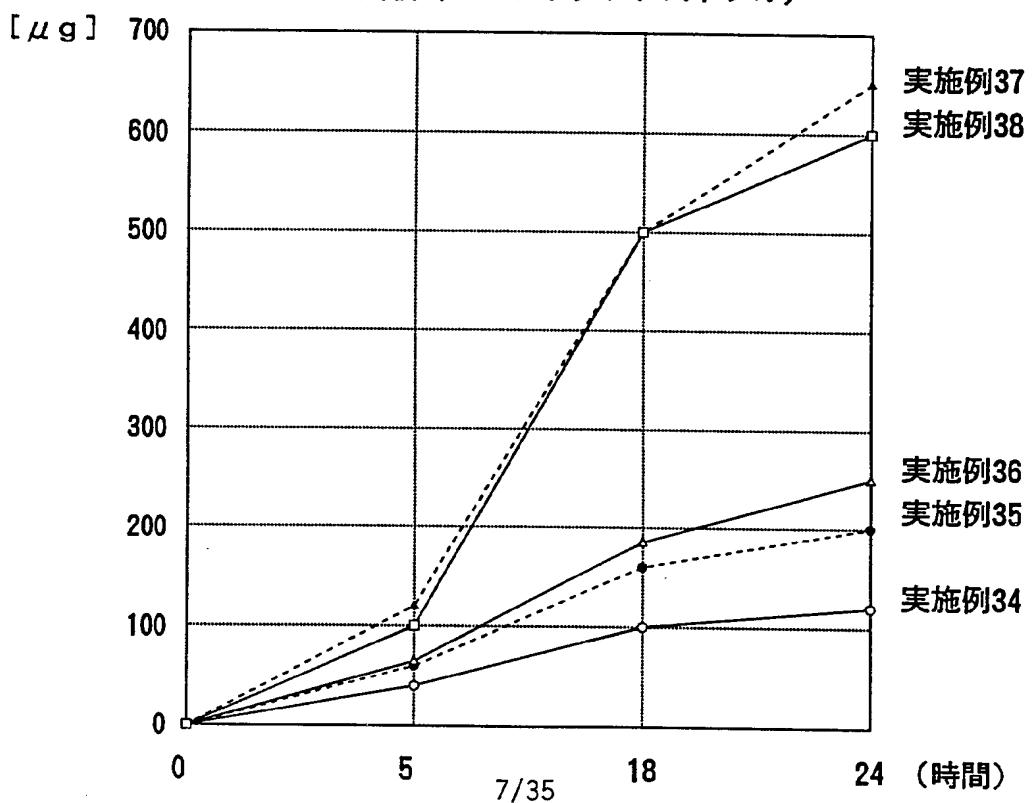


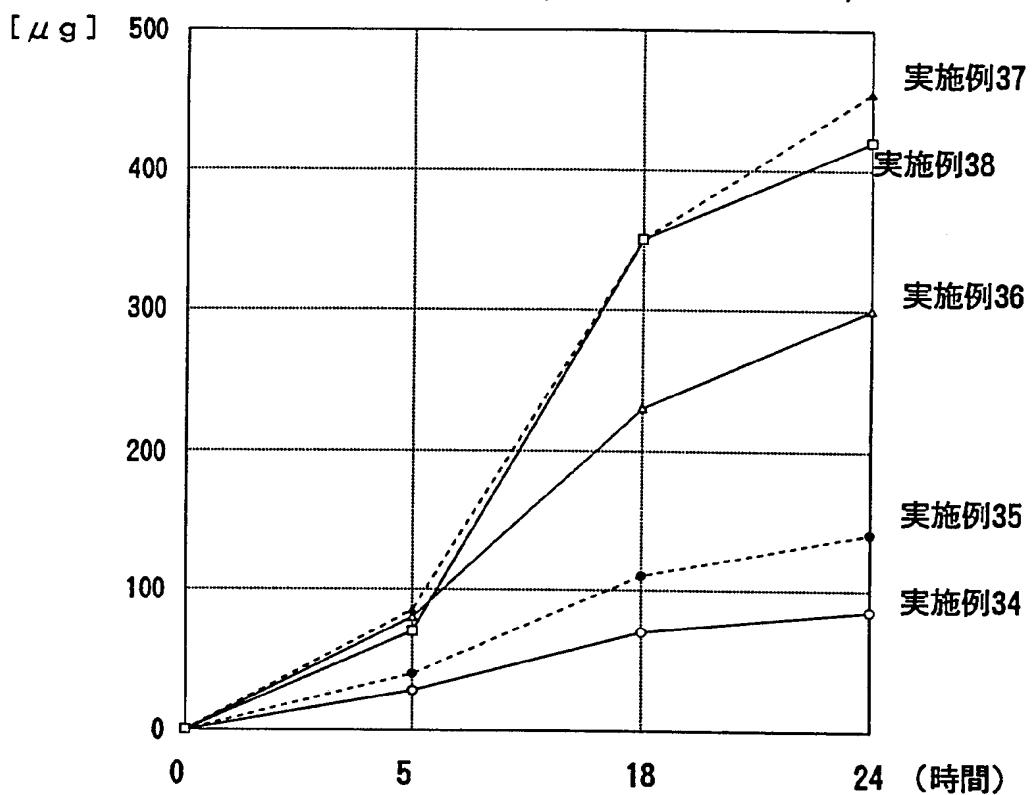
図15 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図16 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

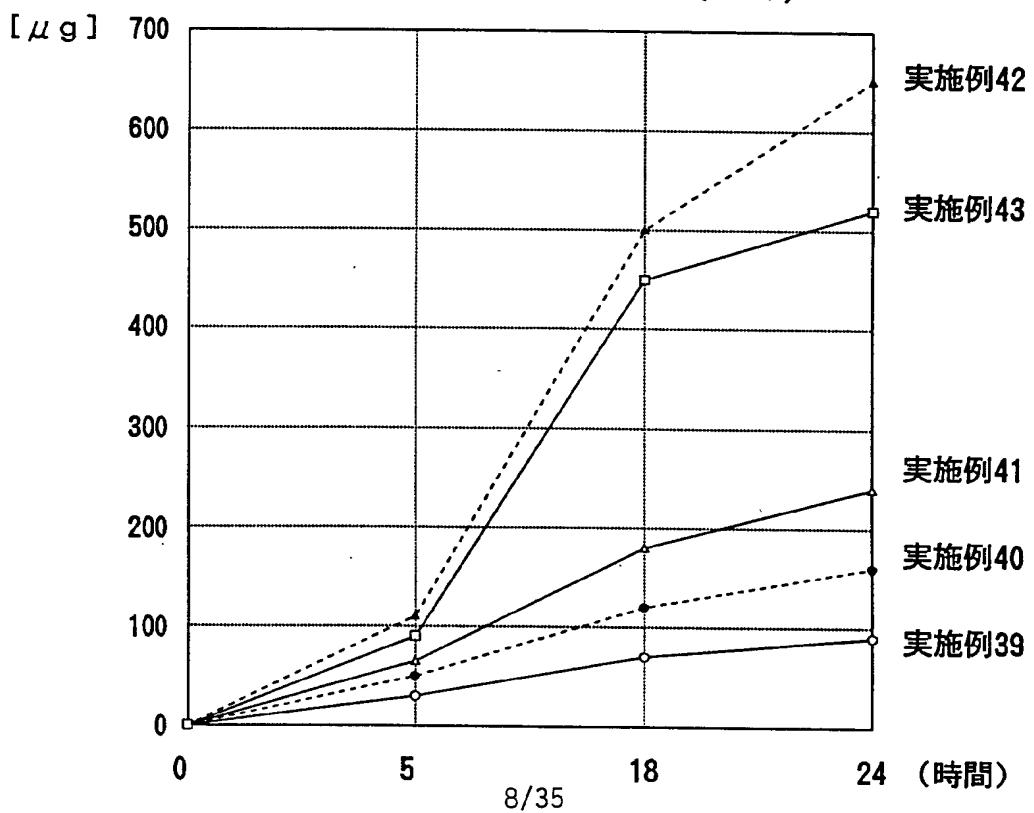


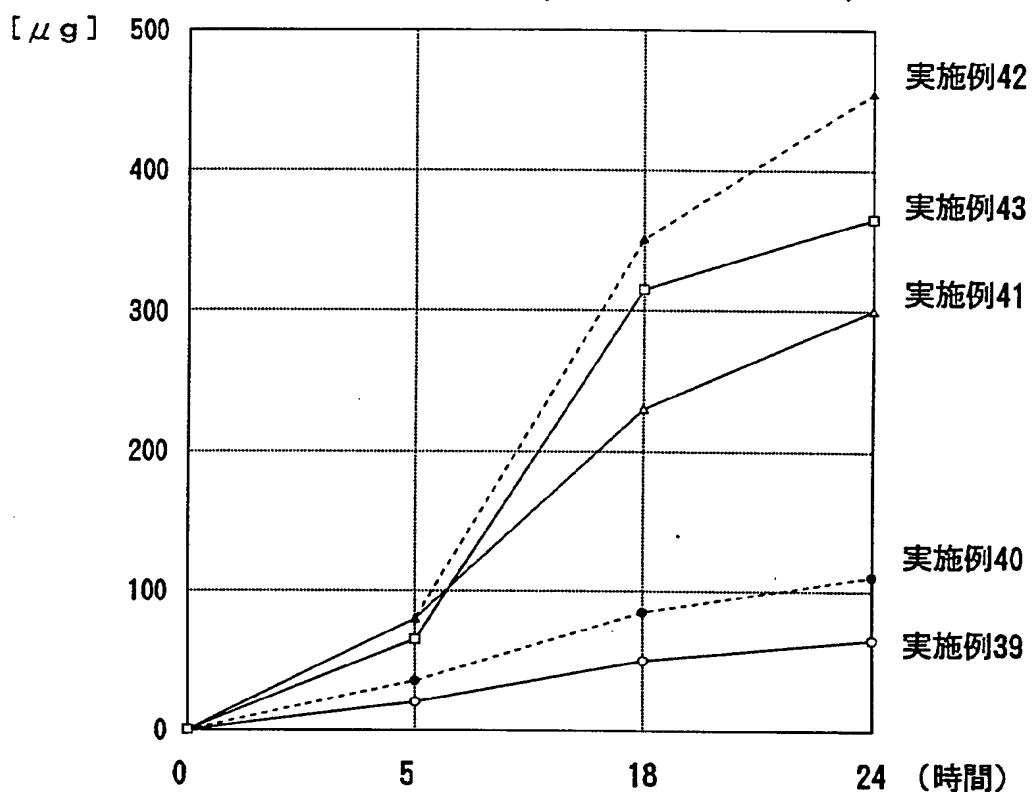
図17 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図18 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

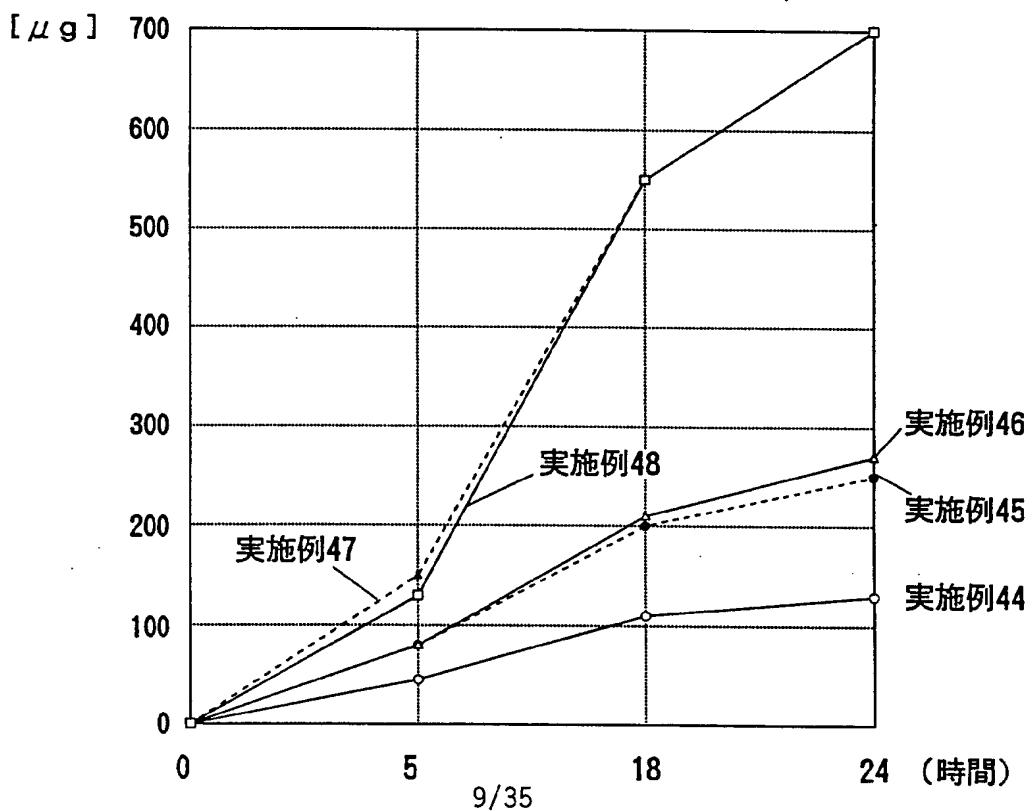


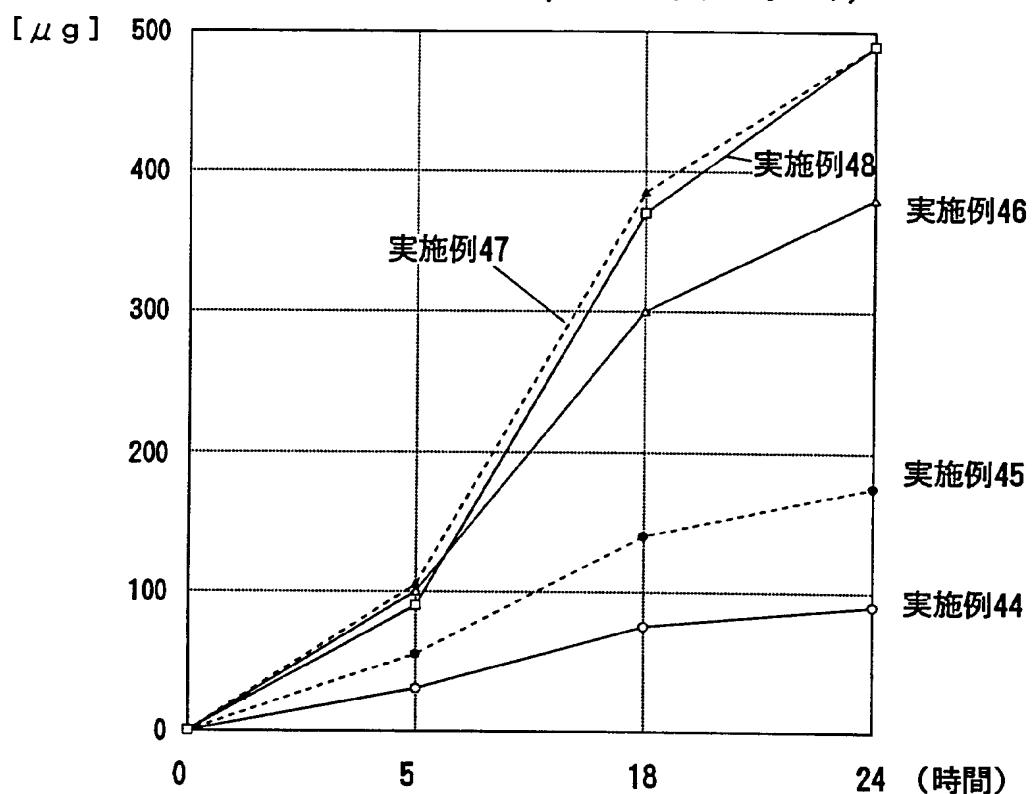
図19 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図20 血中濃度 (3-ケトデソゲストレル)

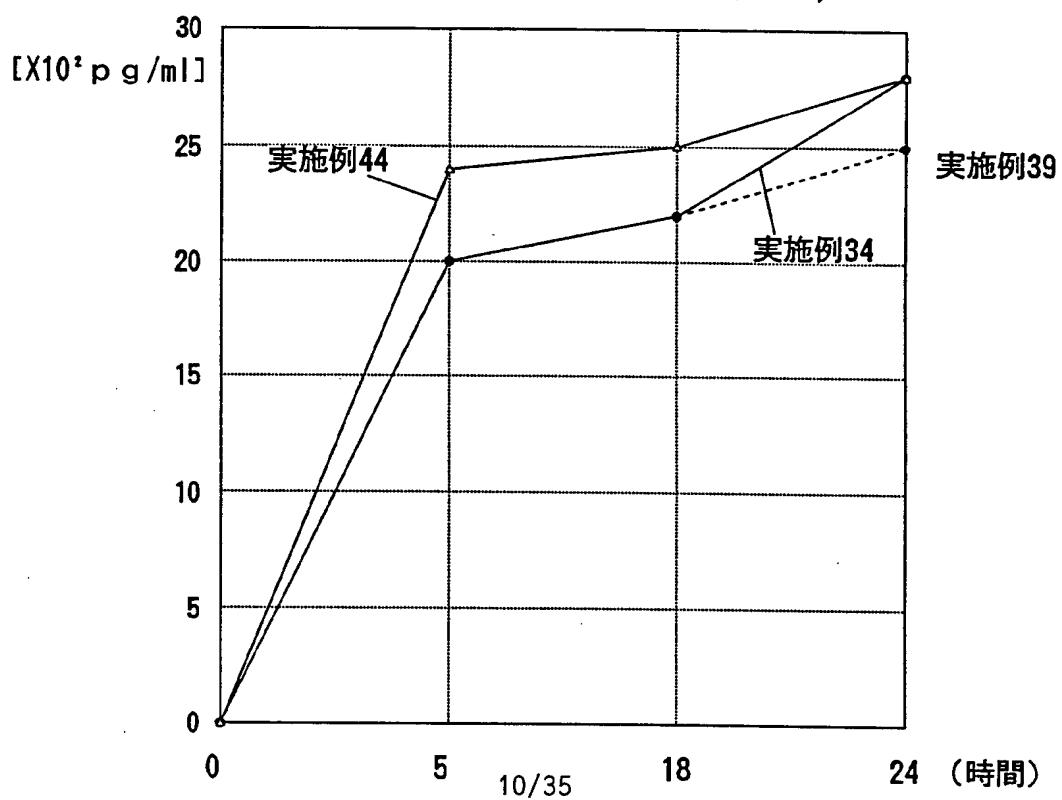


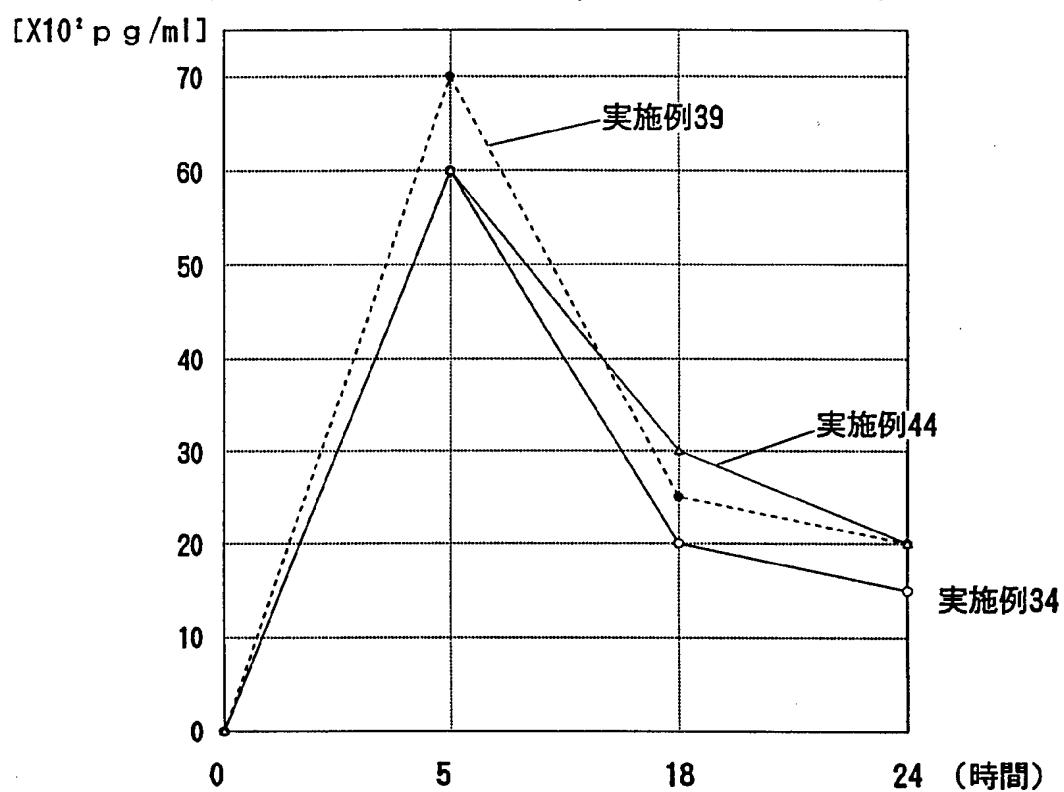
図21 血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール)

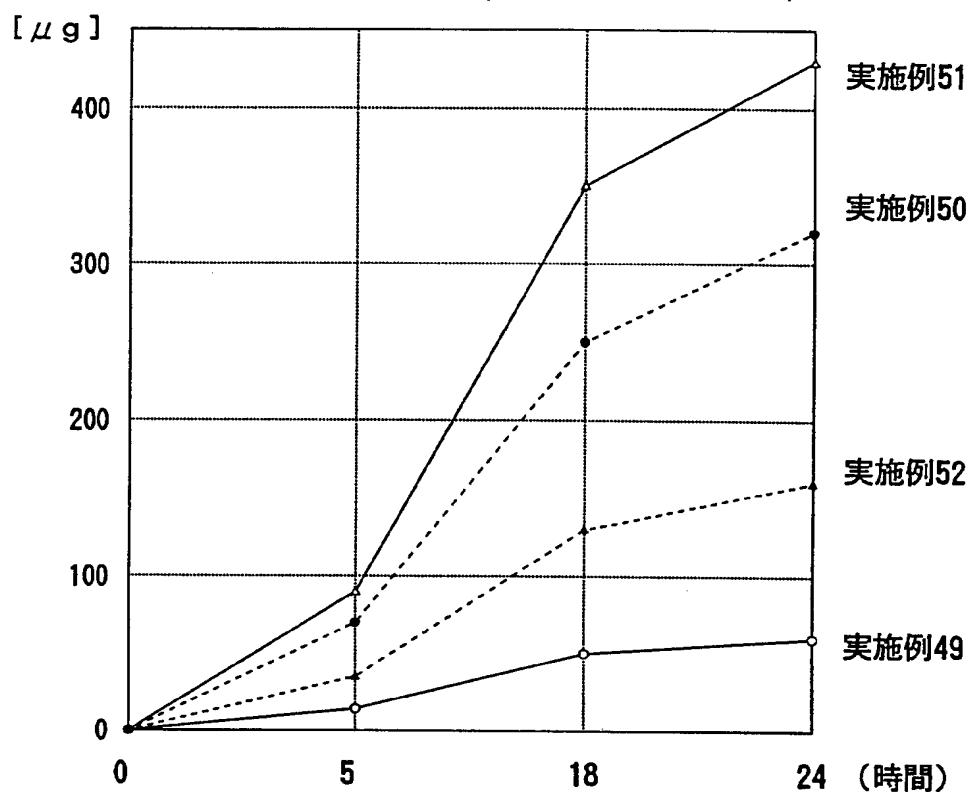
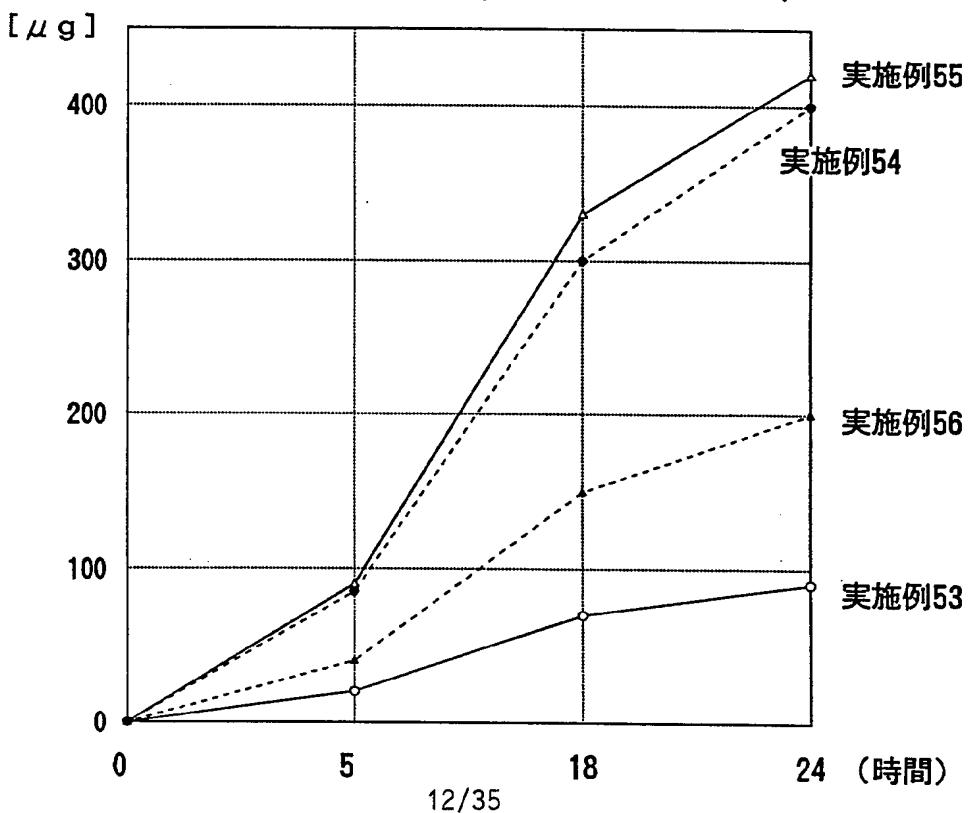
図22 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)図23 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

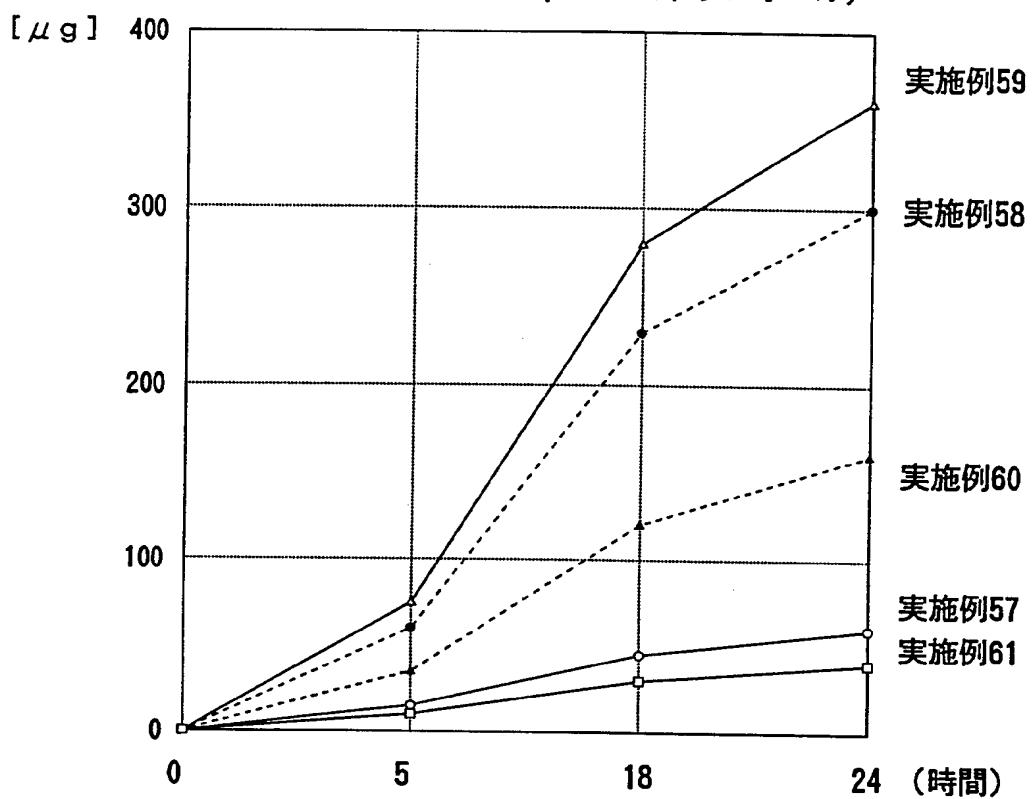
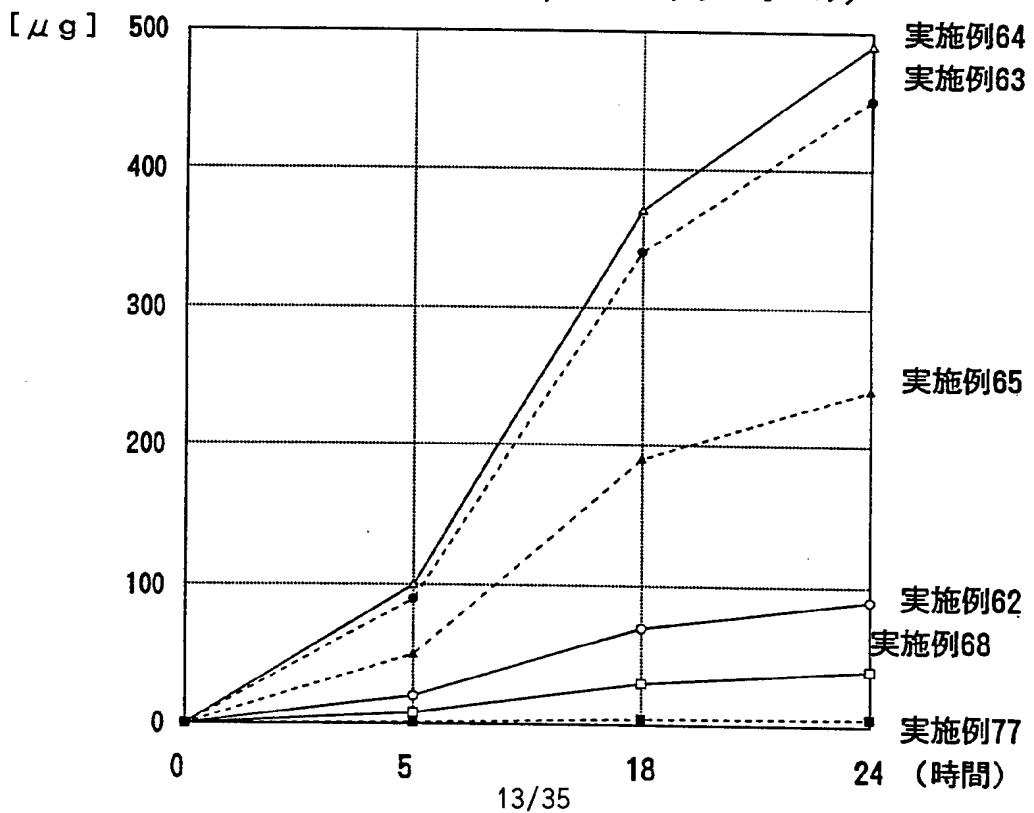
図24 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)図25 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

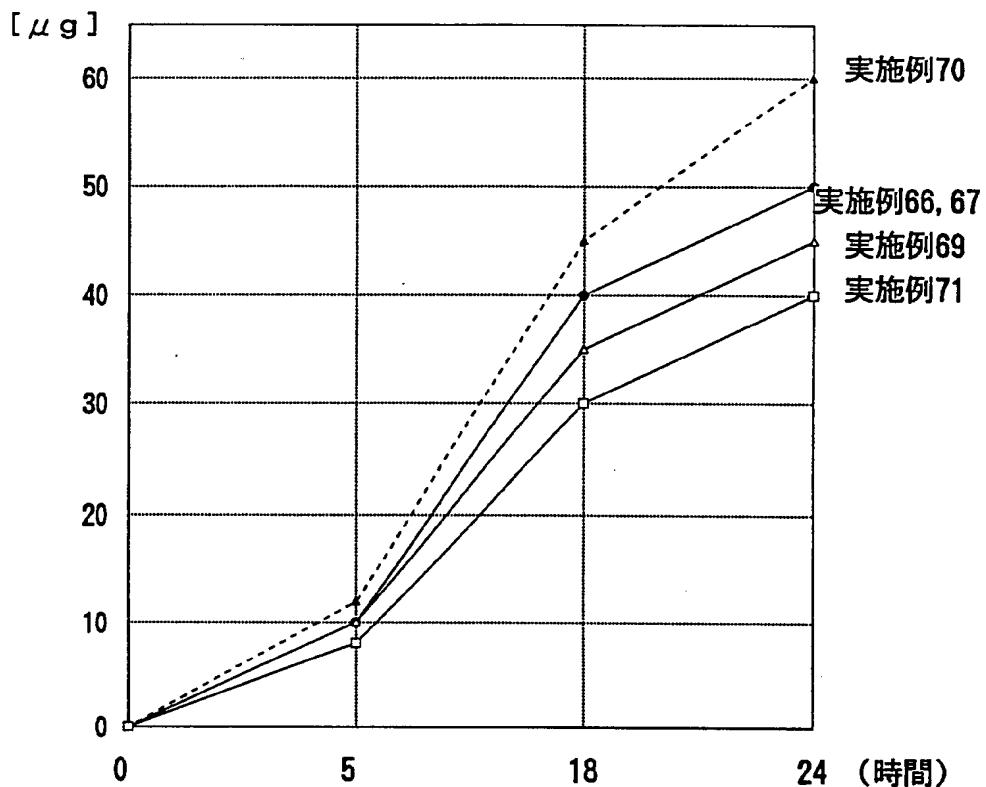
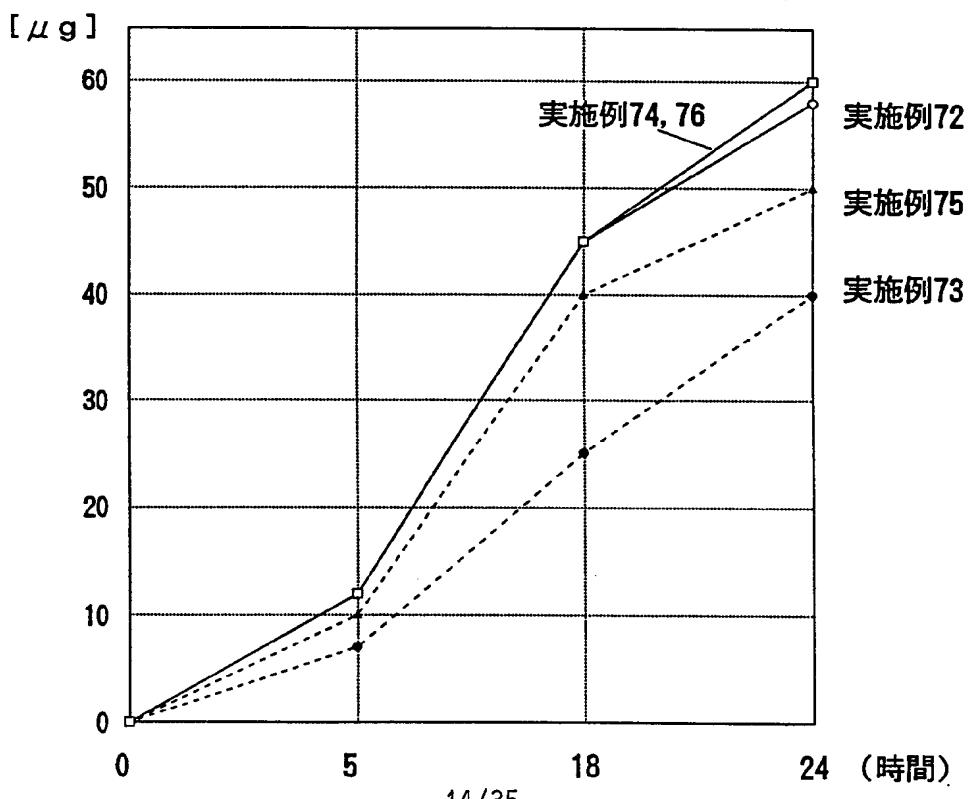
図26 透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）図27 透過試験（17- $\beta$ -エストラジオール）

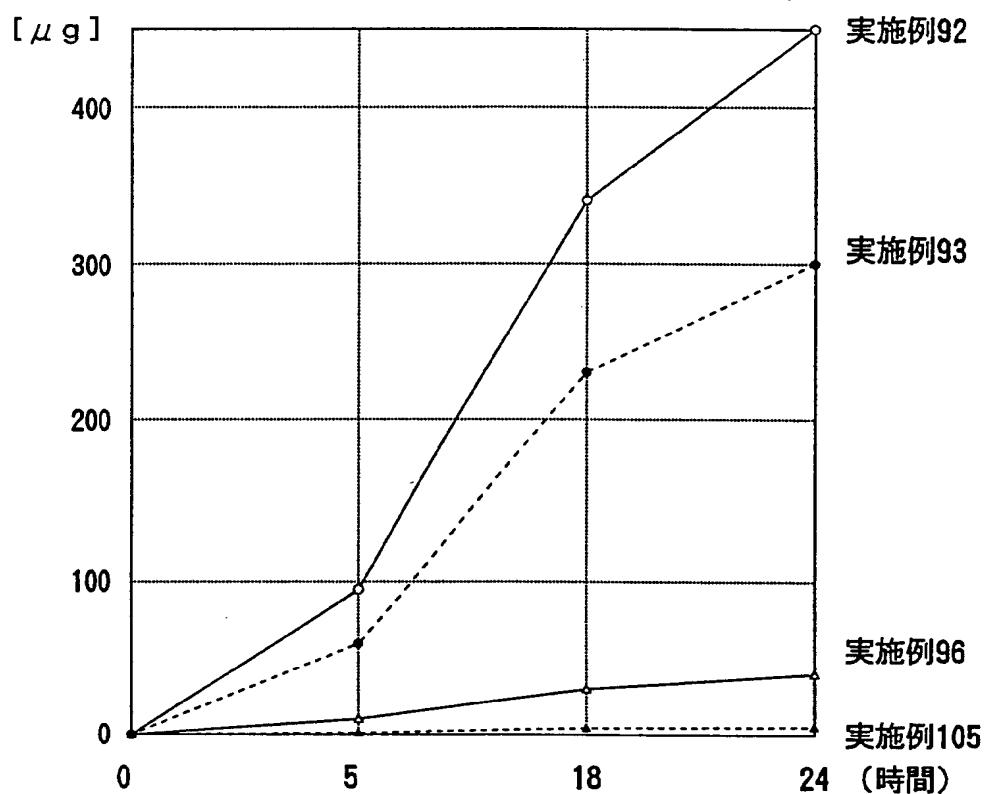
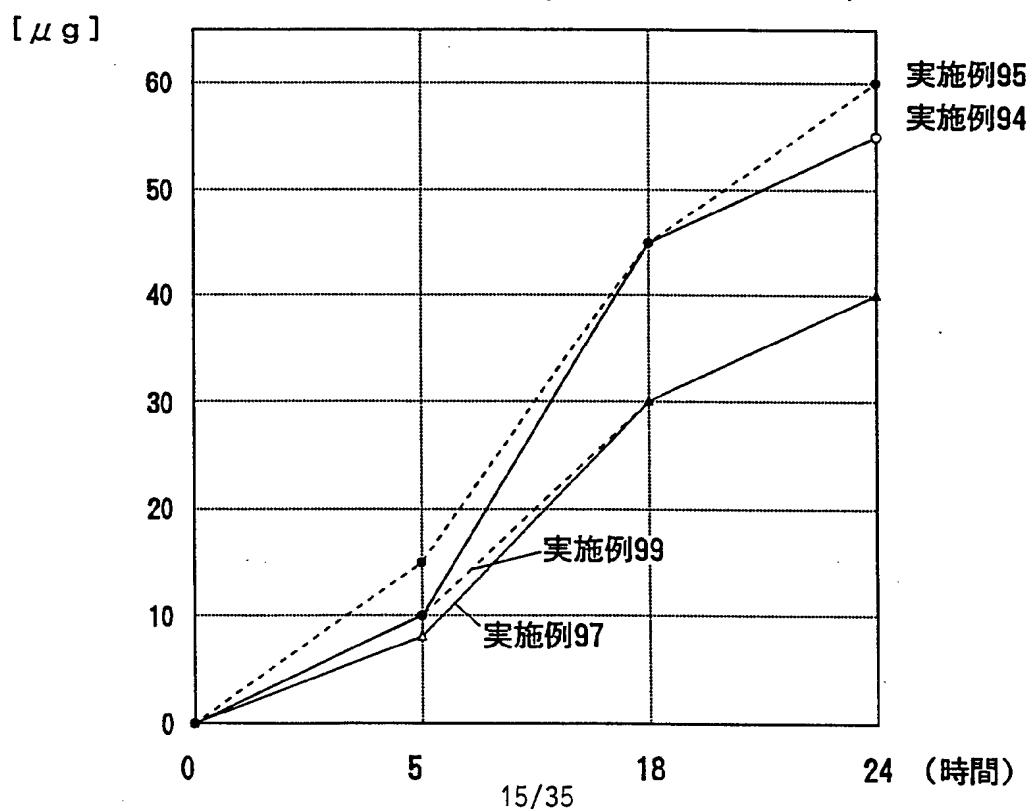
図28 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)図29 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

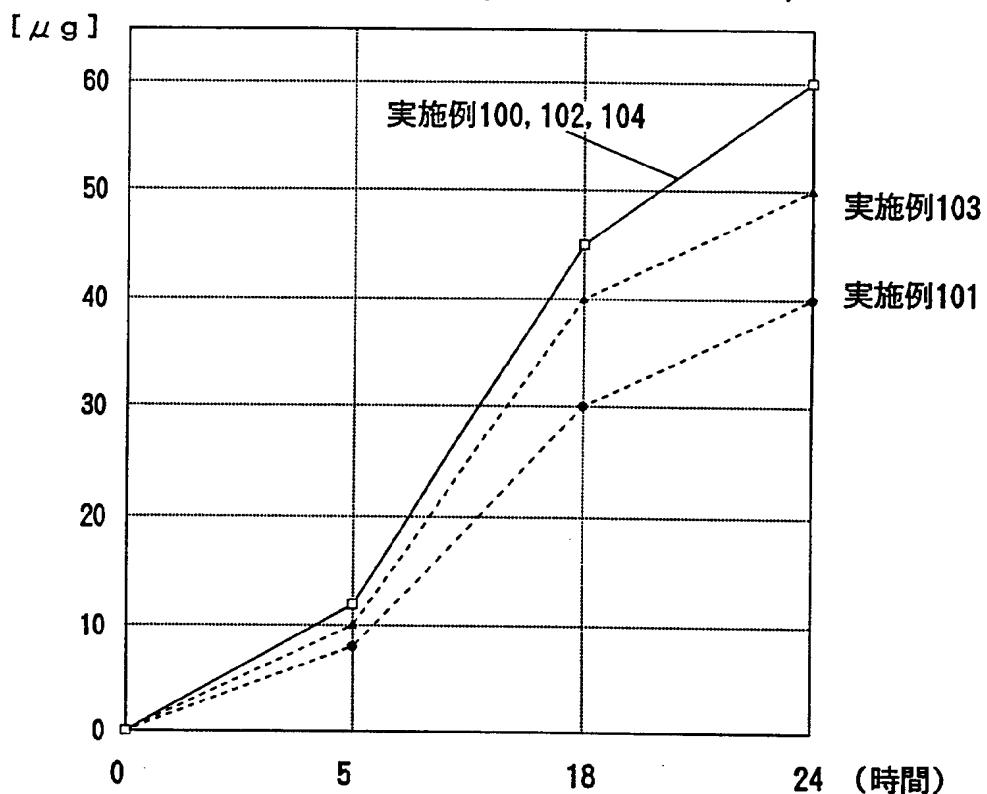
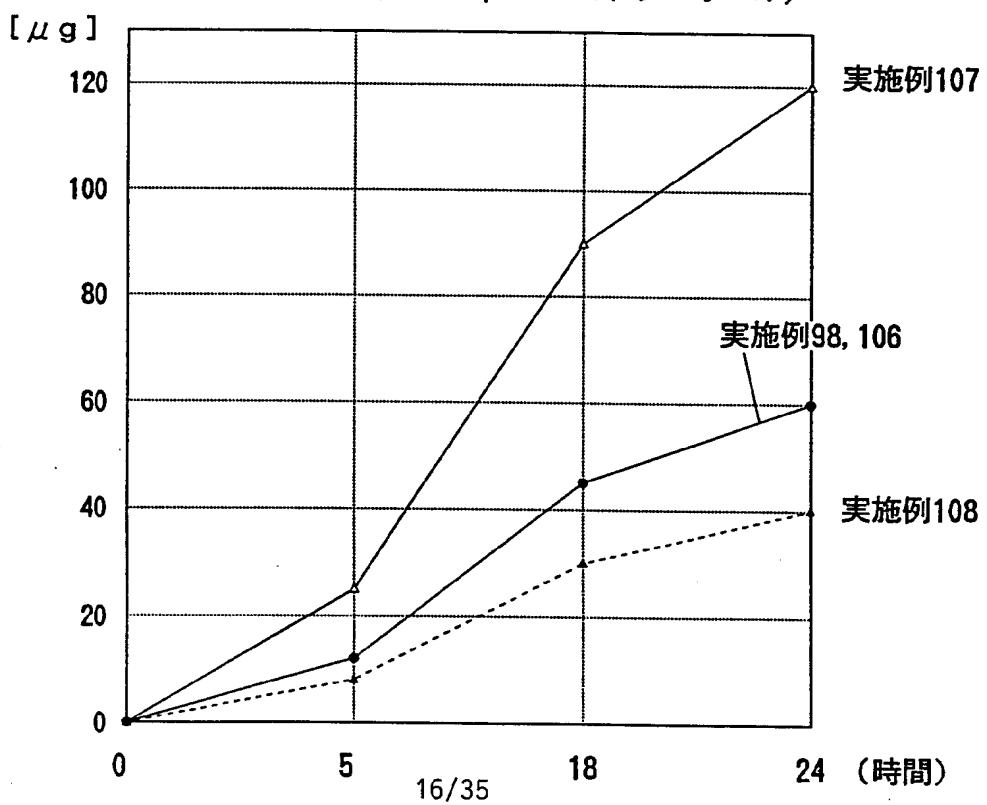
図30 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)図31 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図32 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

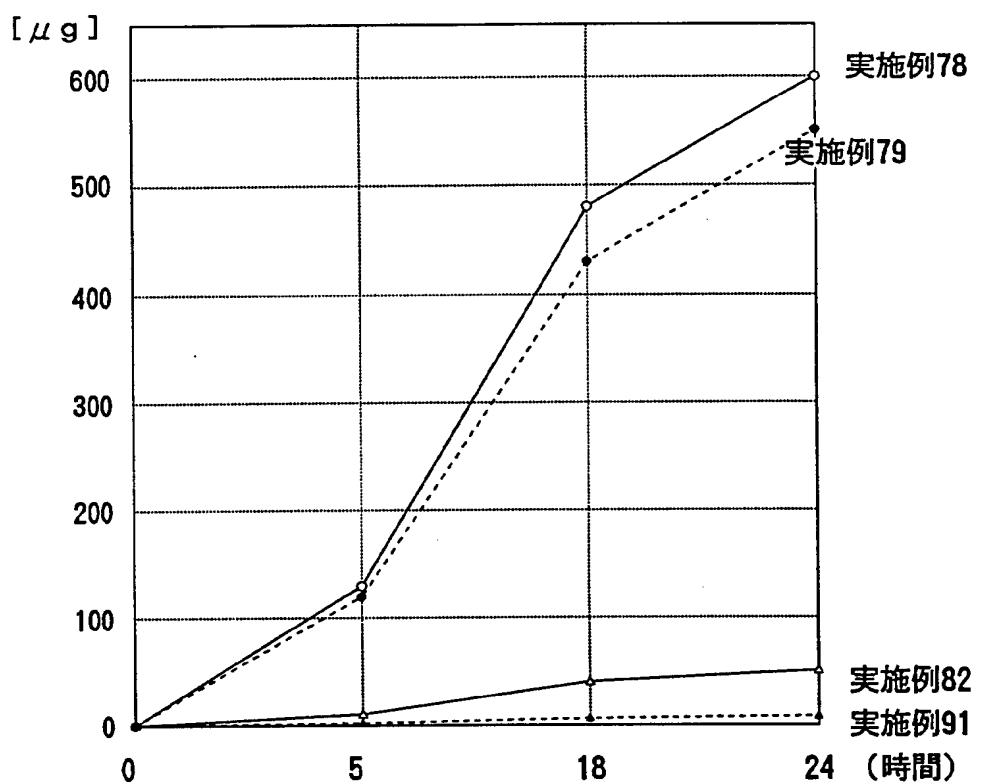


図33 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

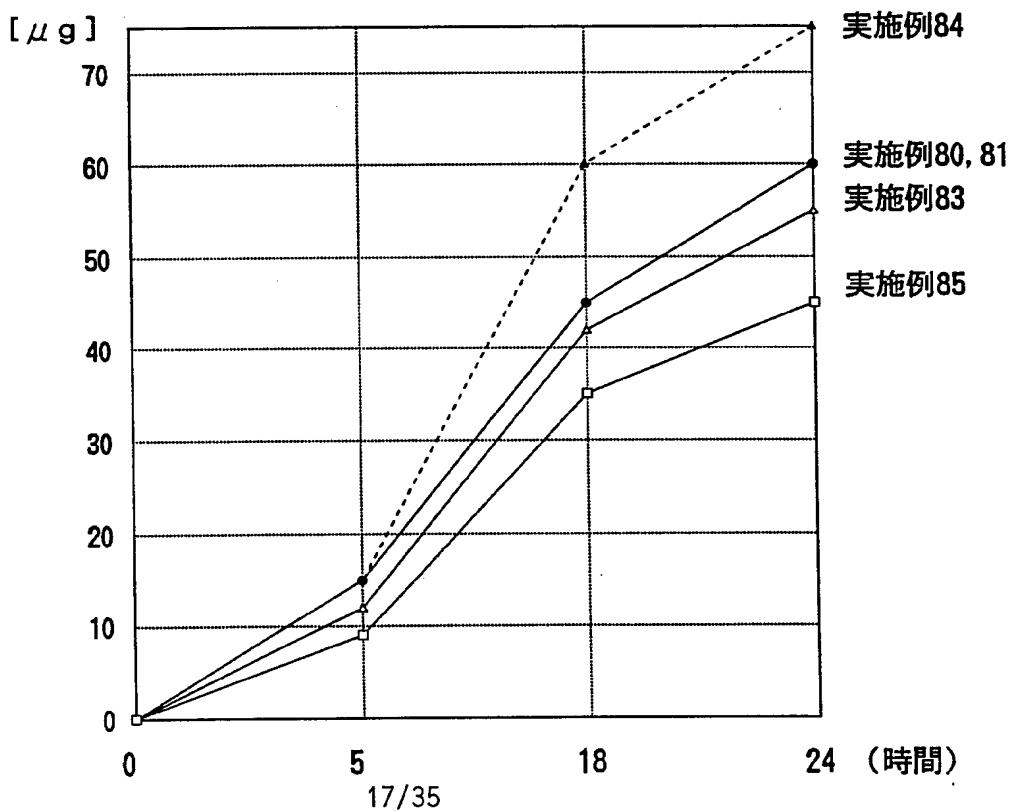


図34 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

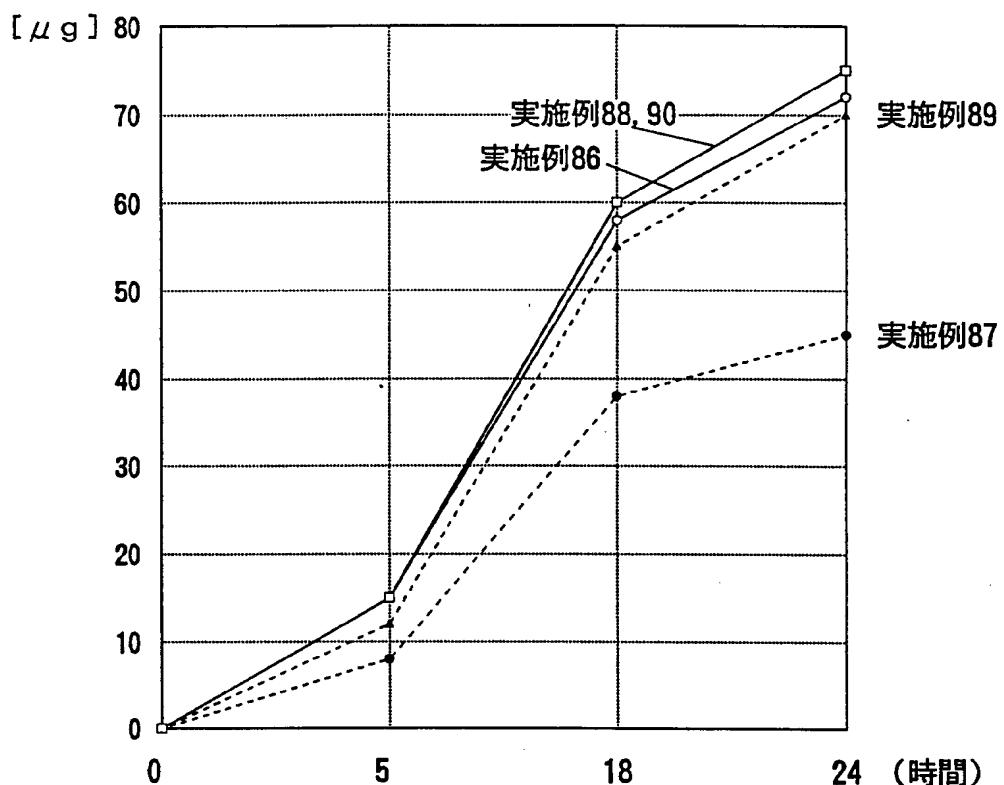


図35 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

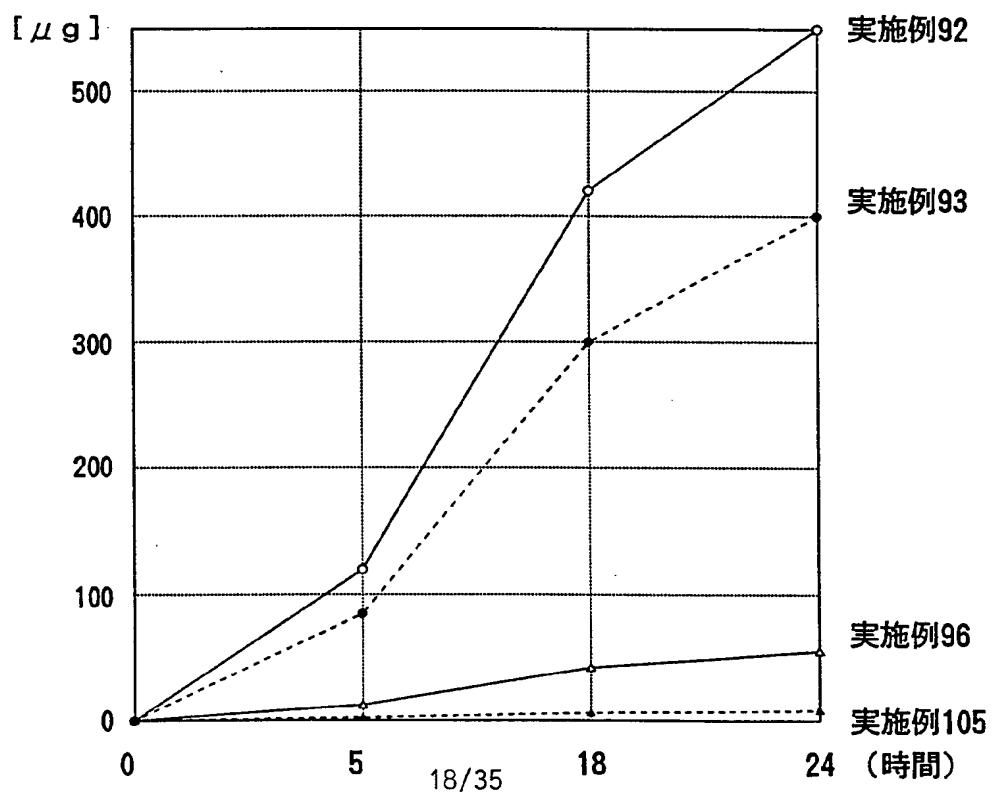


図3 6 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

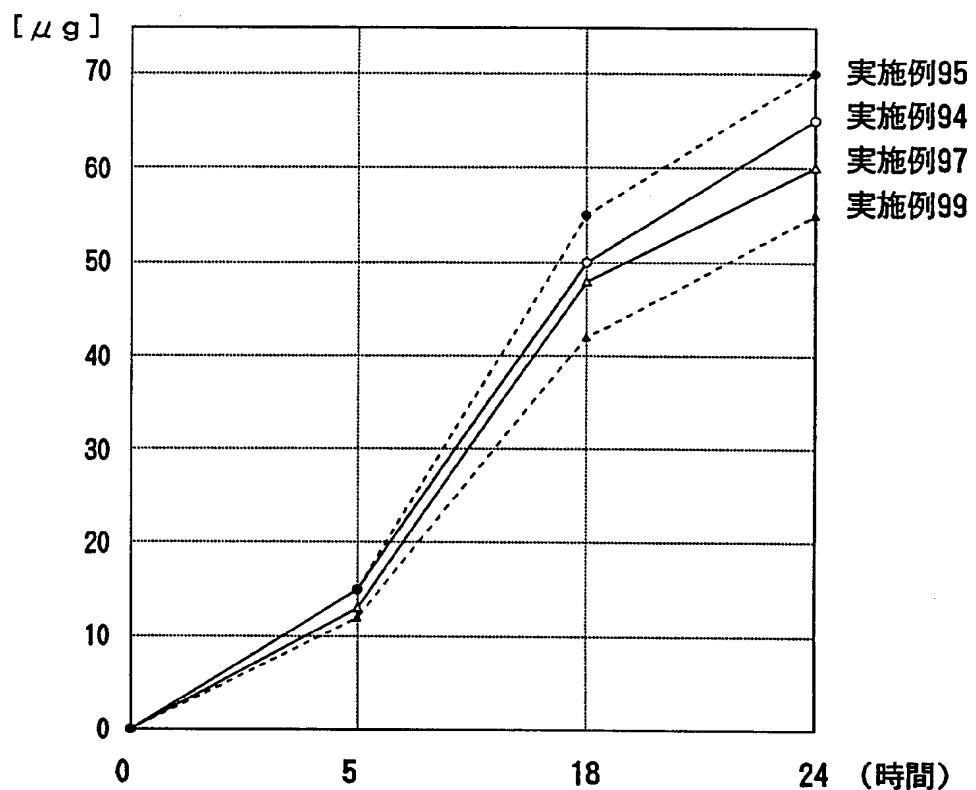


図3 7 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

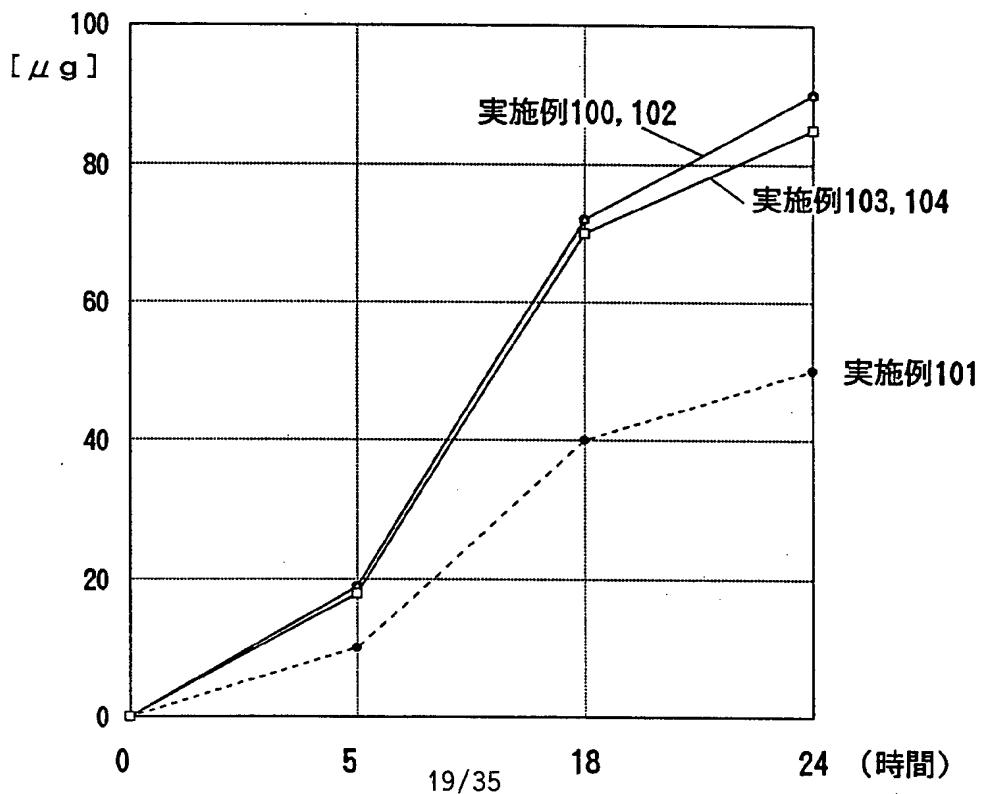


図38 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

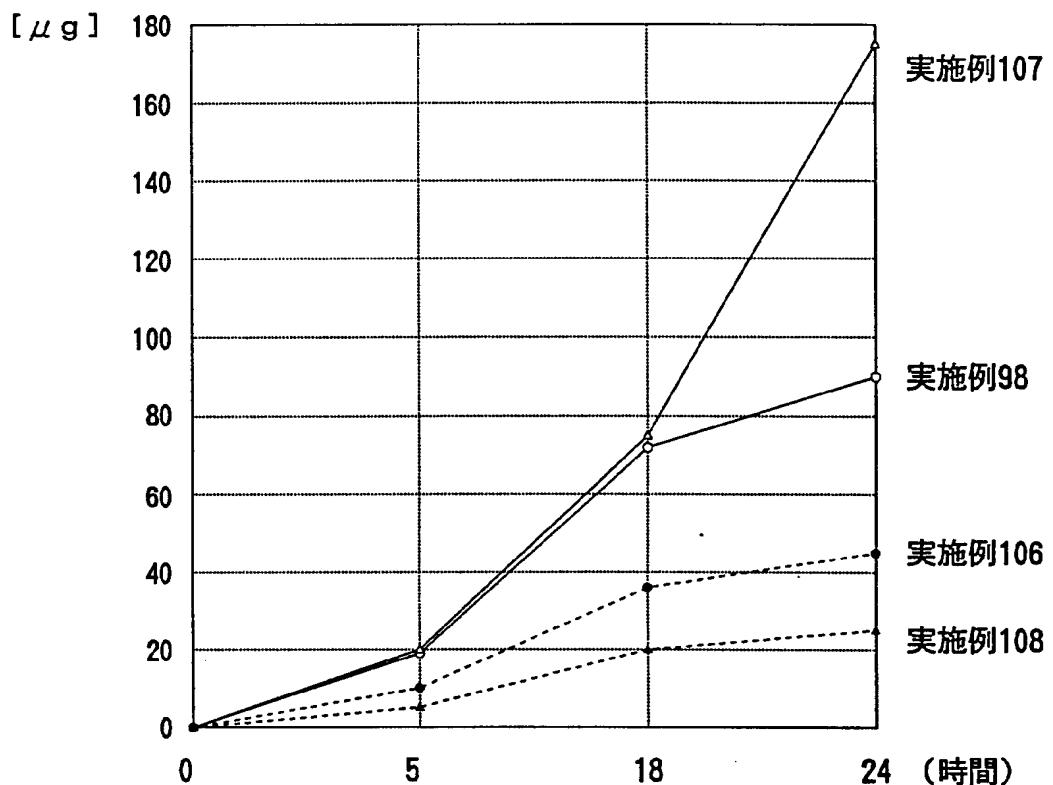
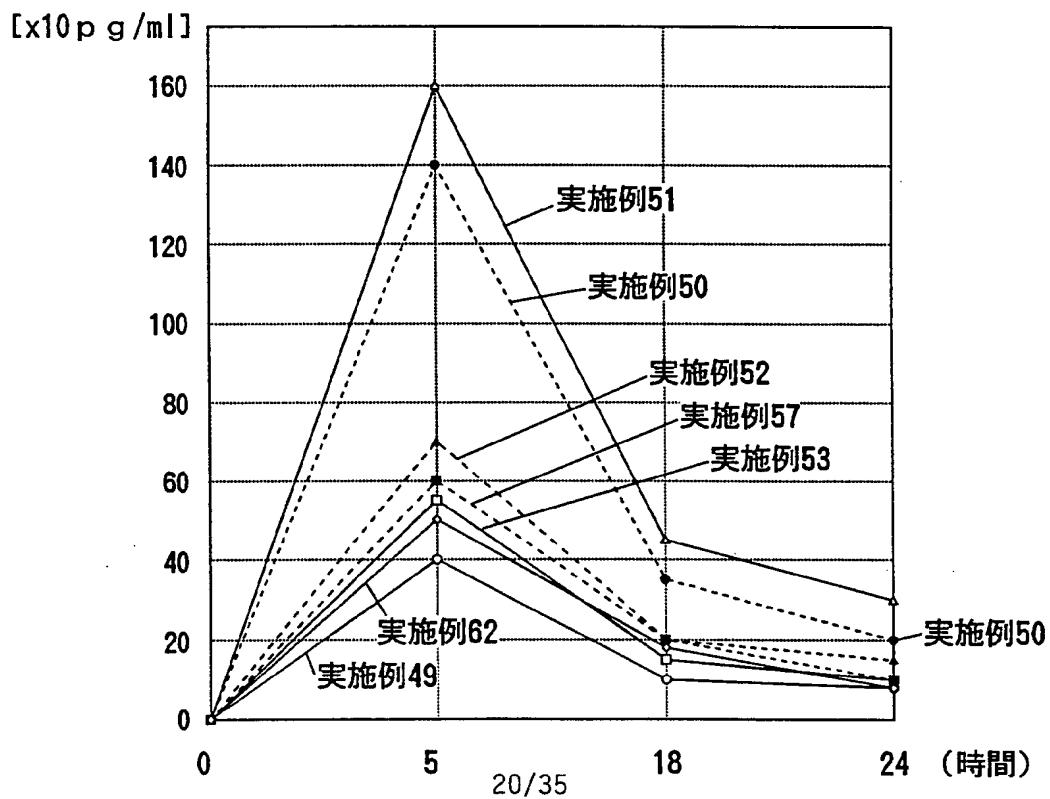
図39 血中濃度（17- $\beta$ -エストラジオール）

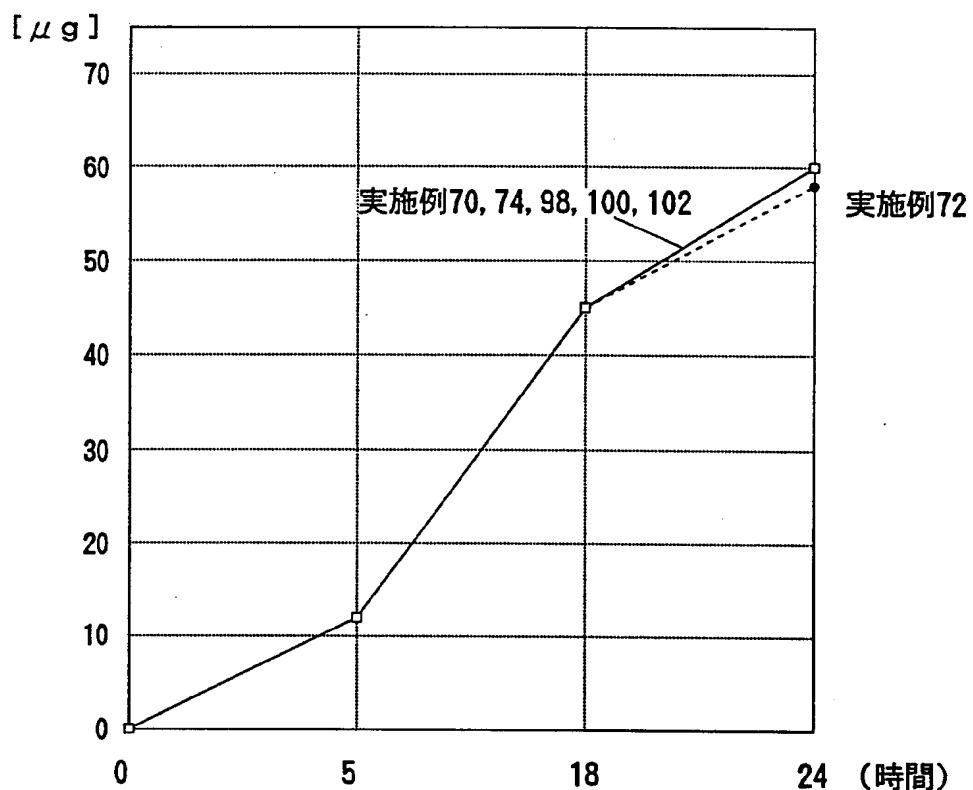
図40 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図41 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

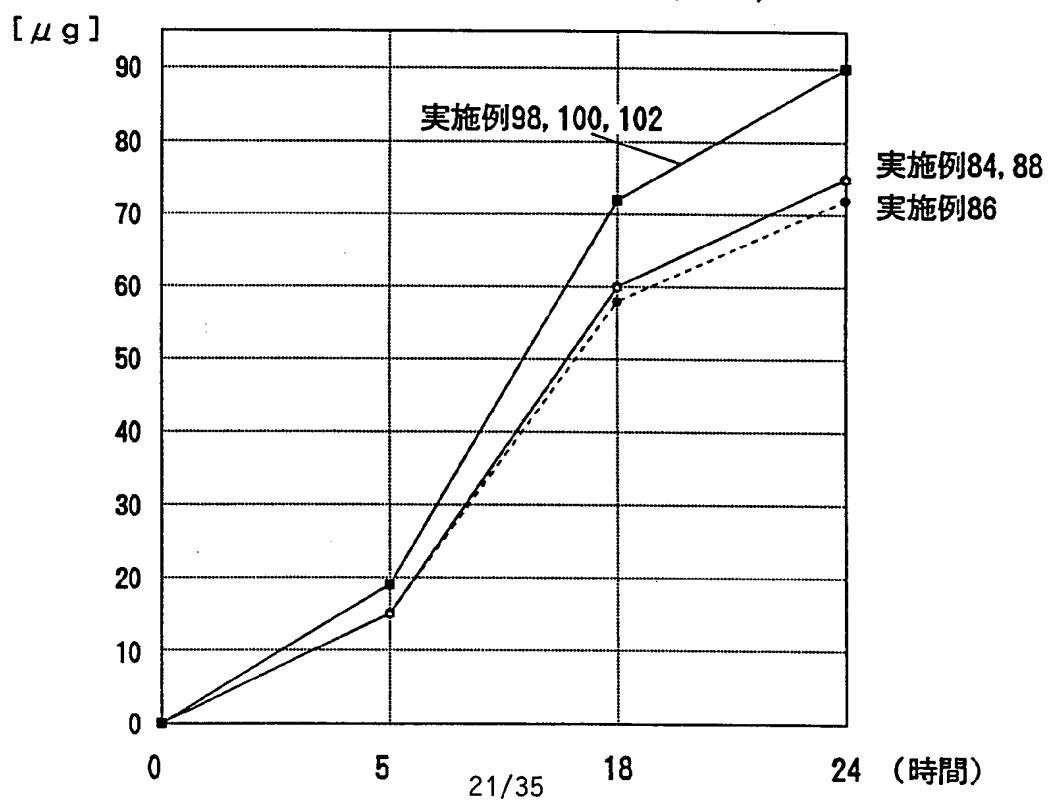


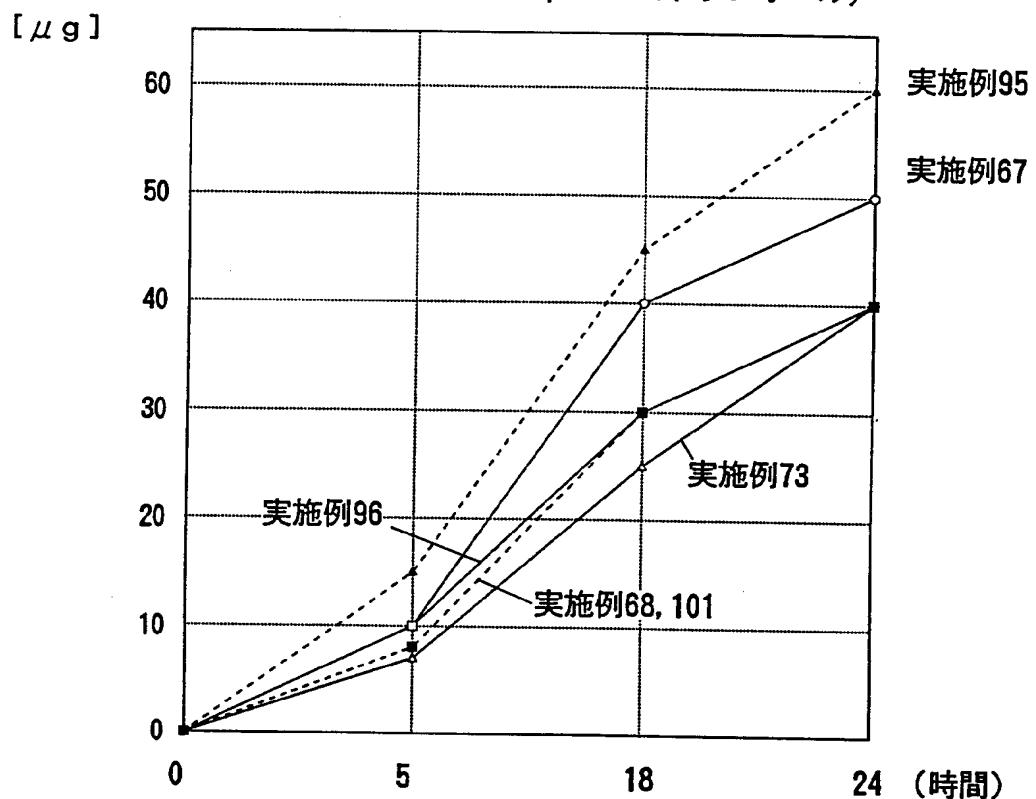
図42 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図43 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

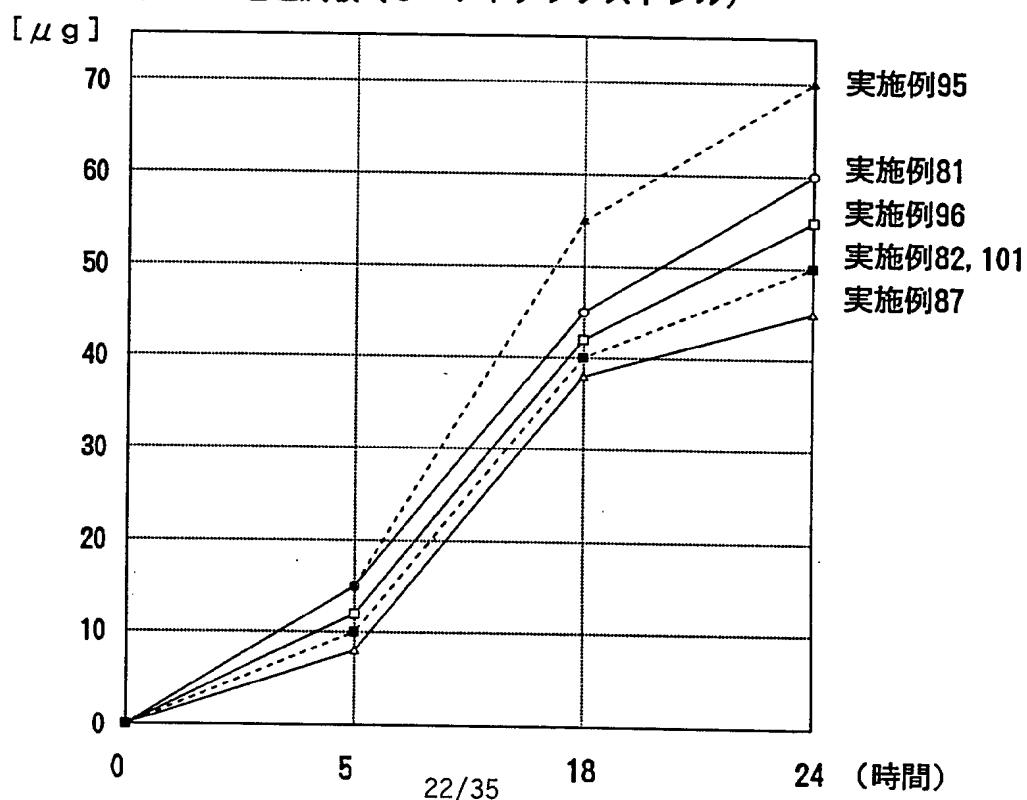


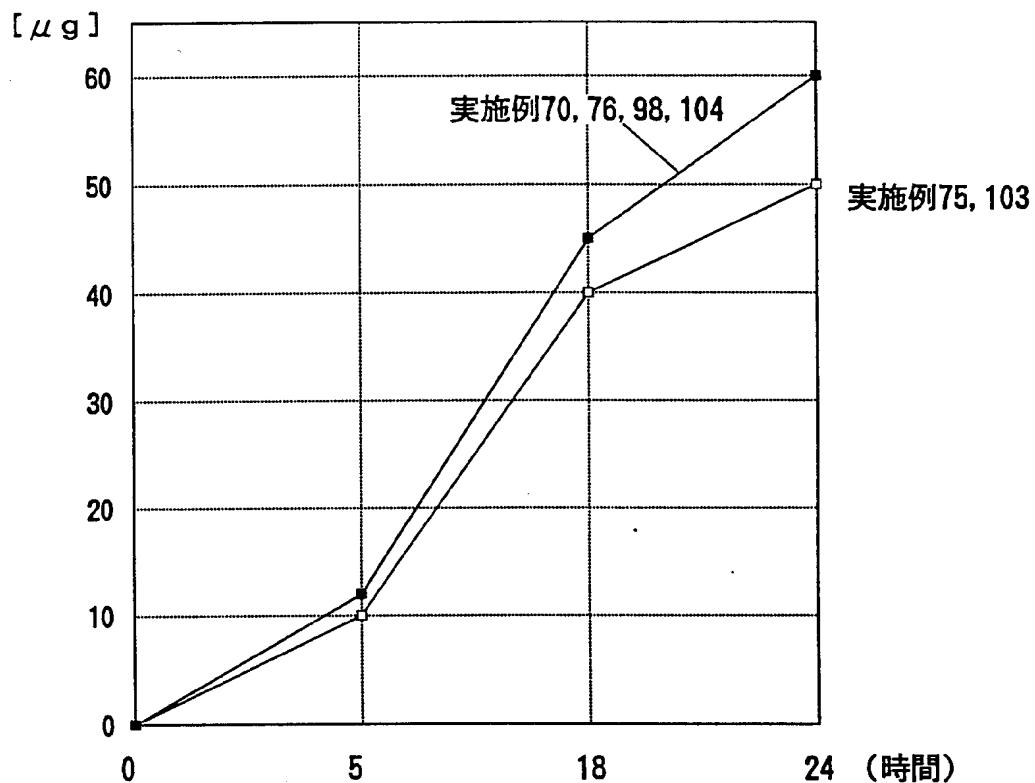
図44 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図45 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

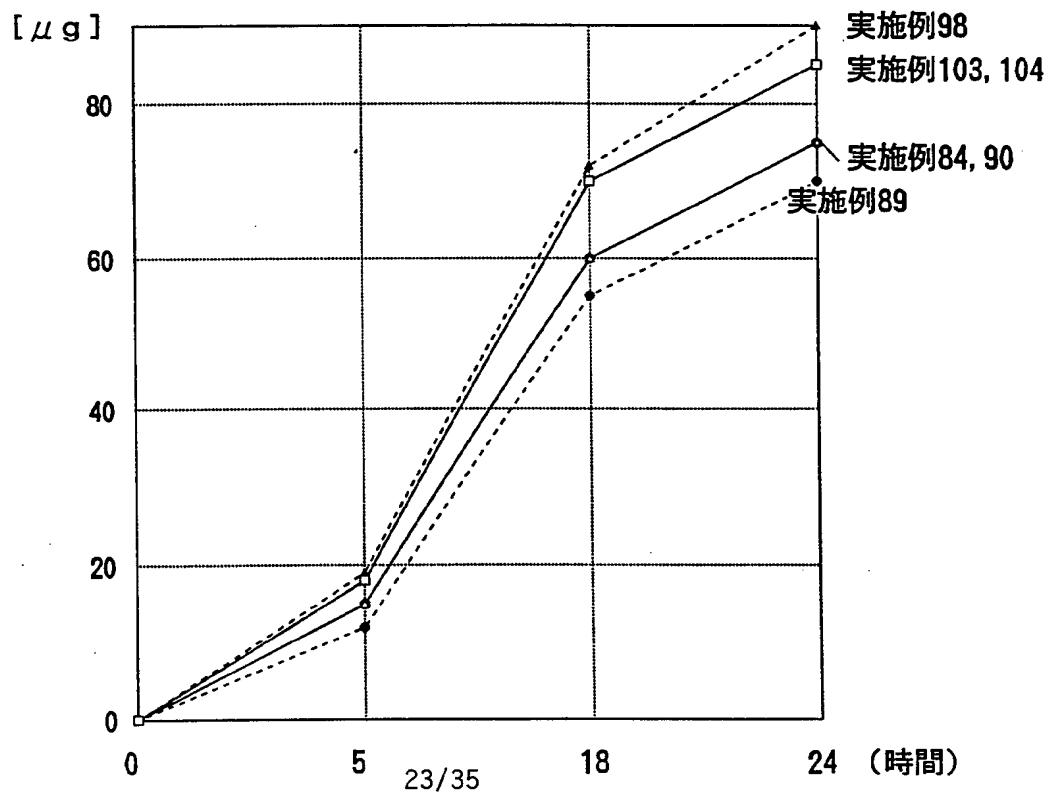


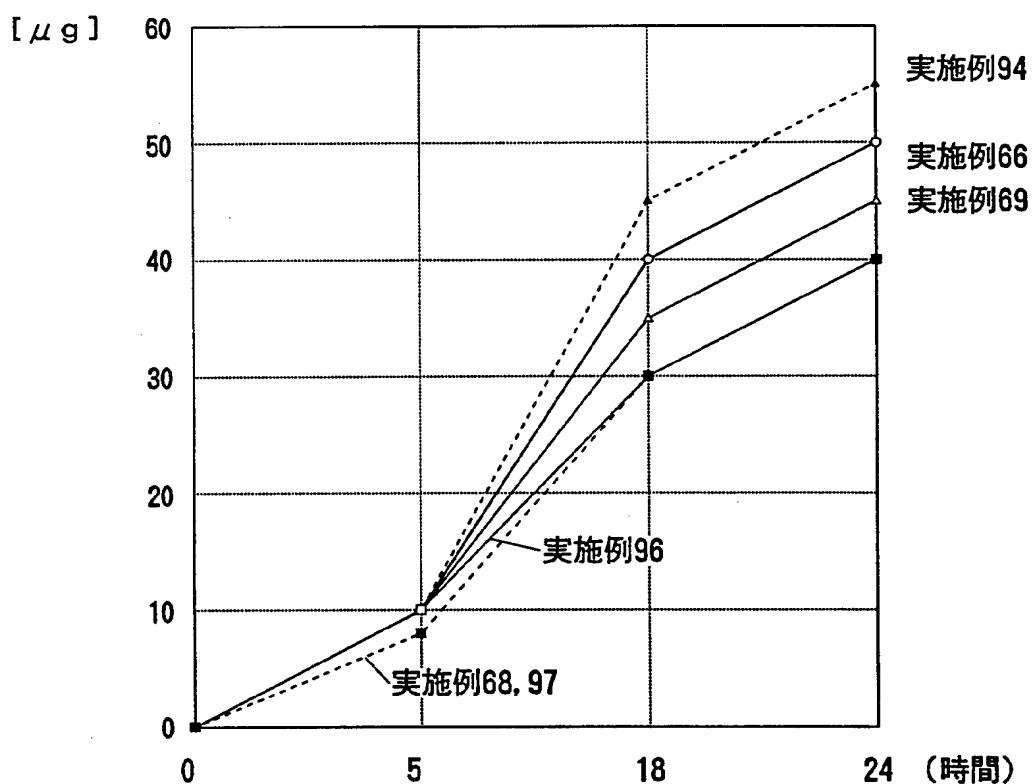
図46 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図47 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

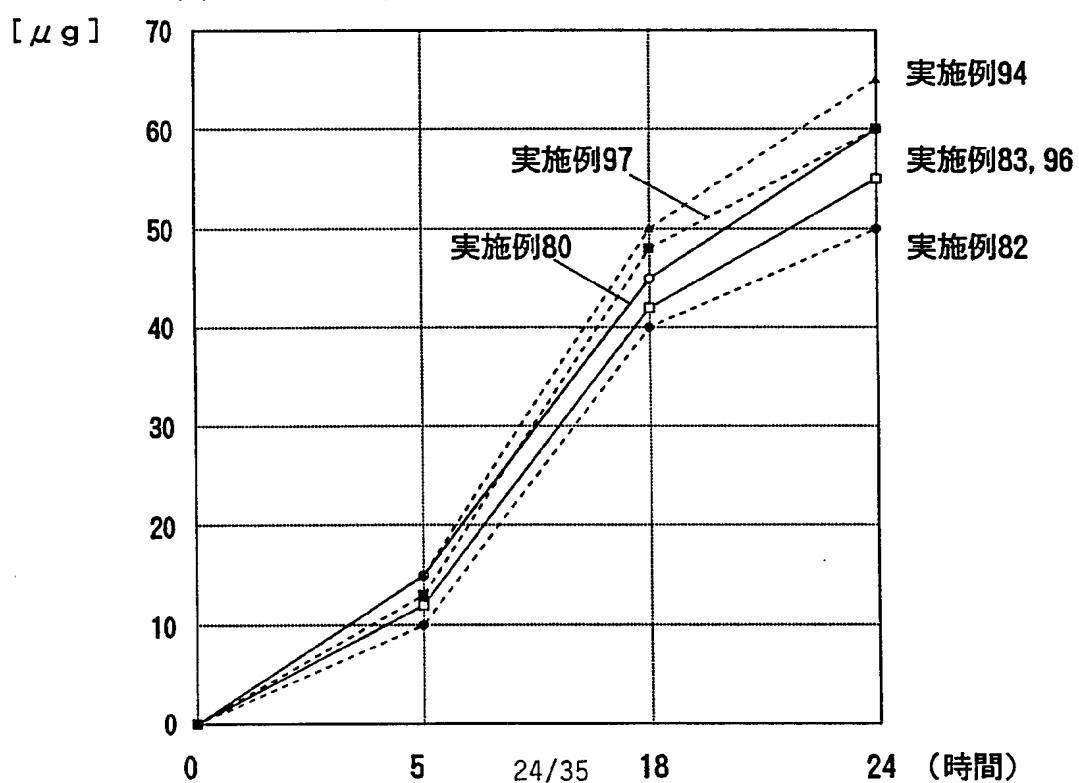


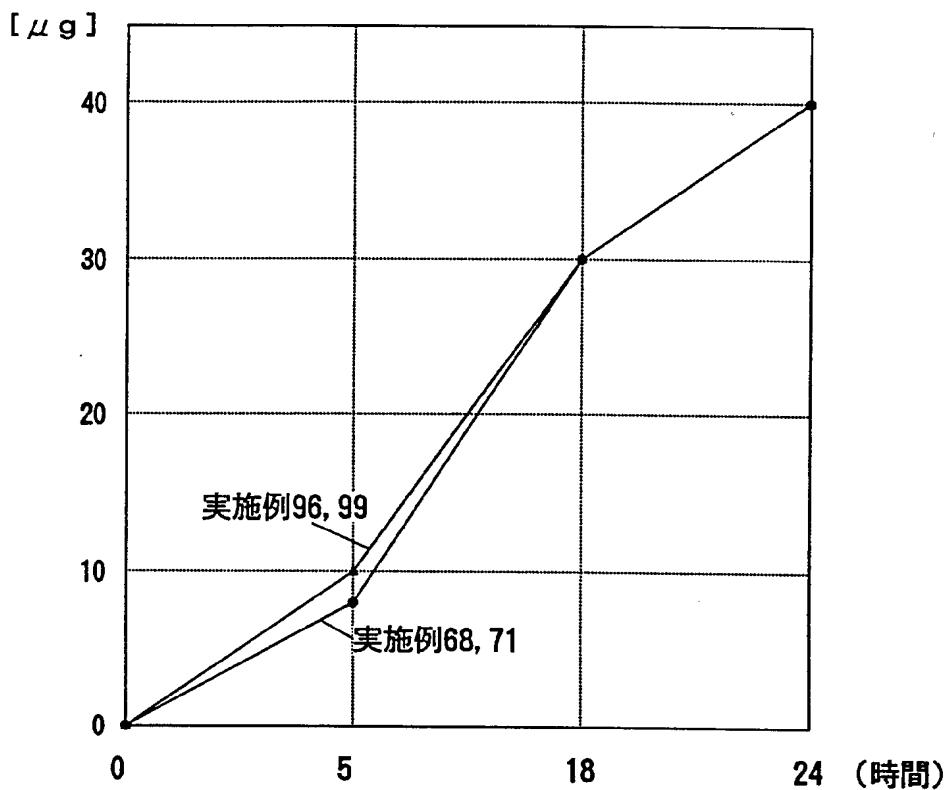
図48 P透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図49 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

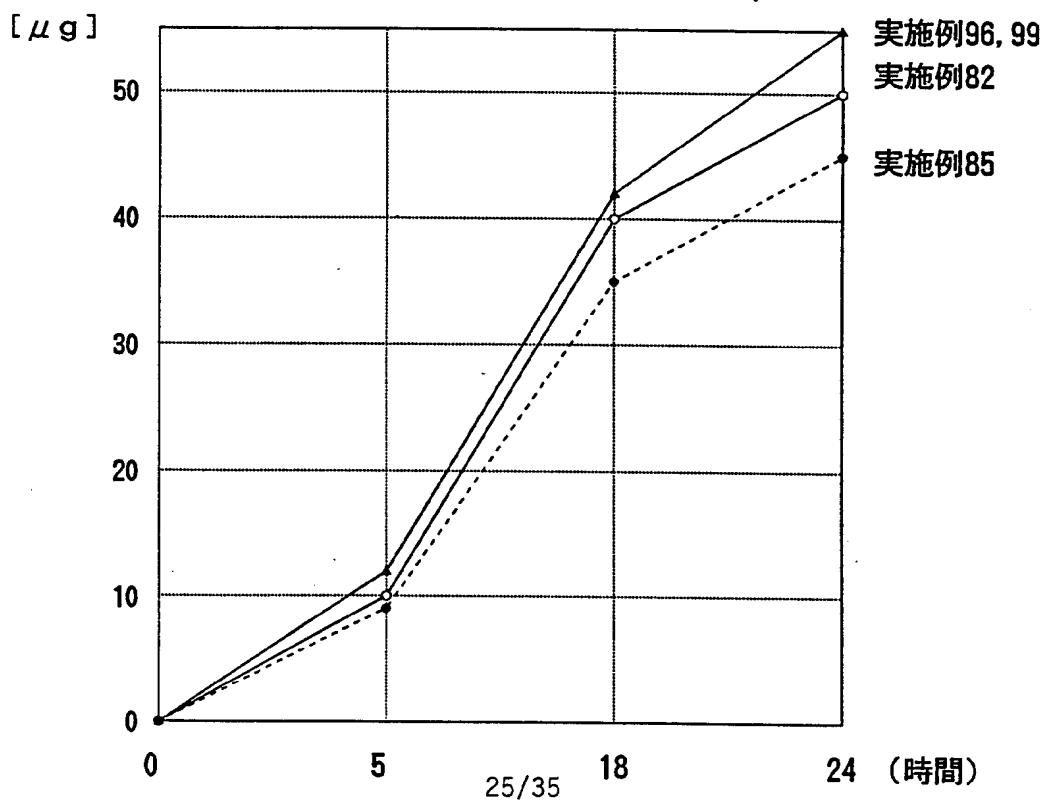


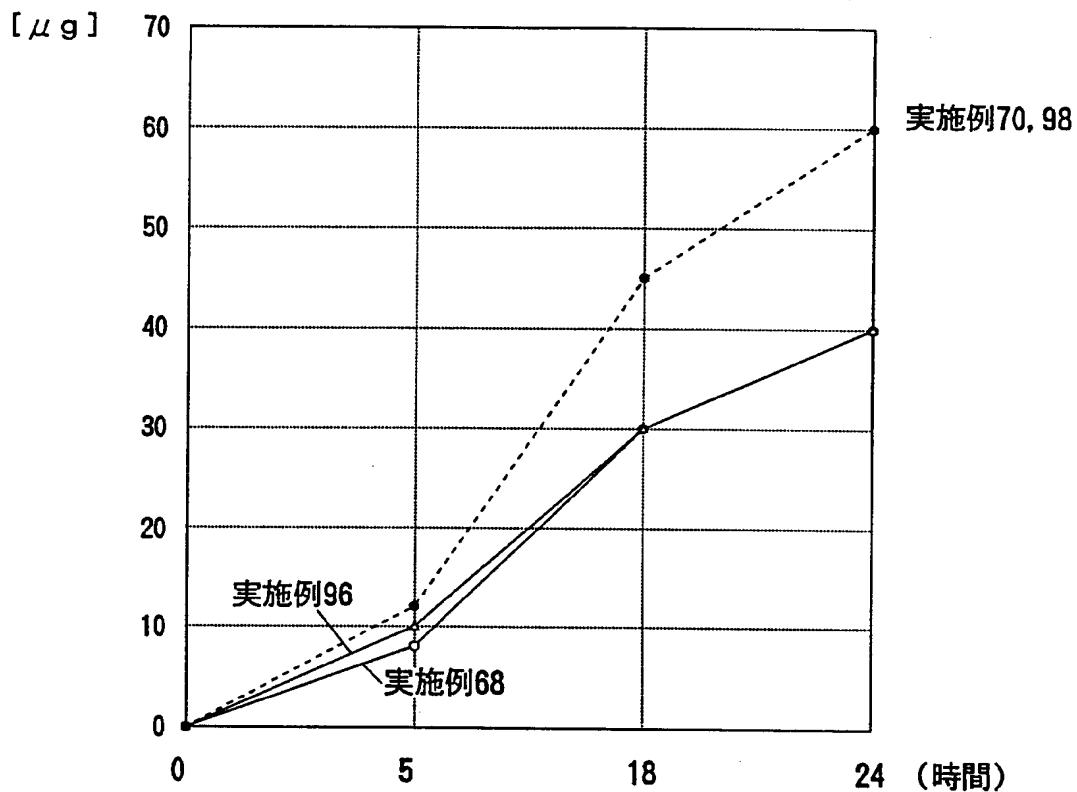
図 5 0 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図 5 1 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

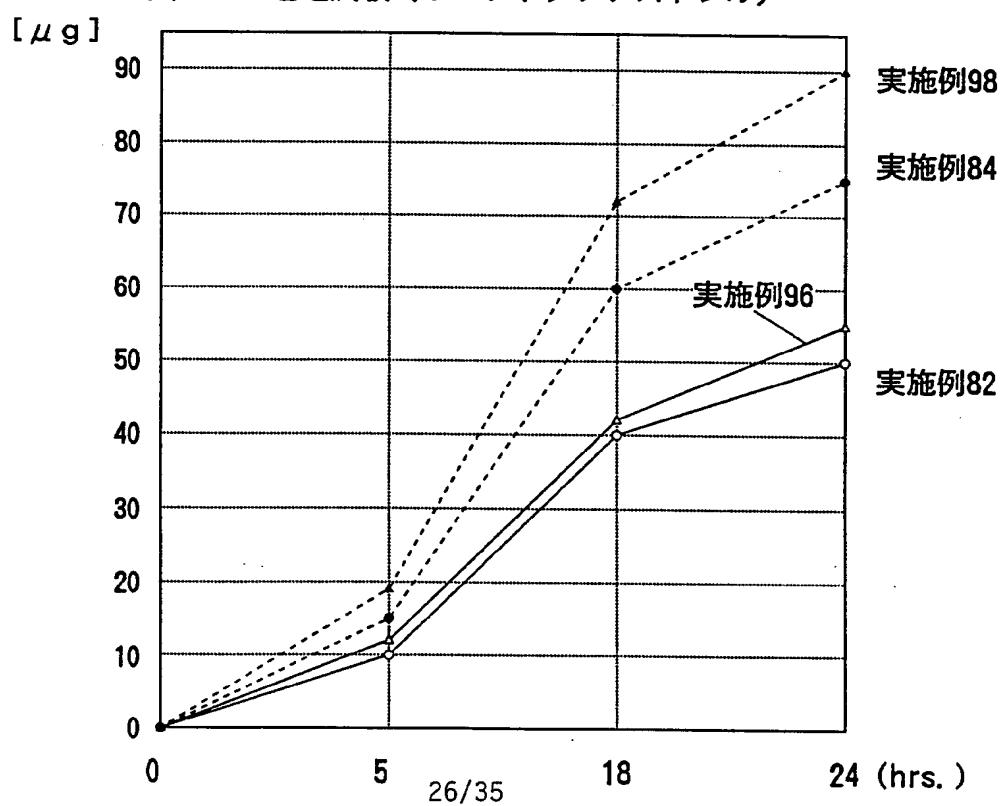


図52 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

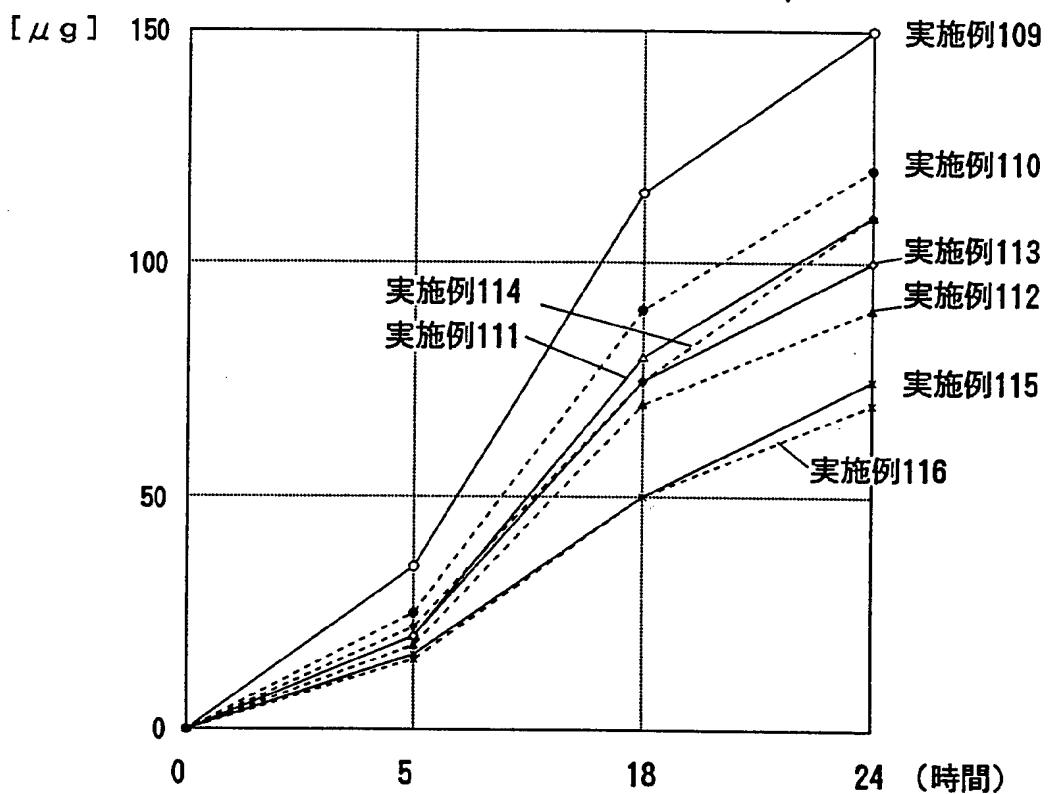


図53 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

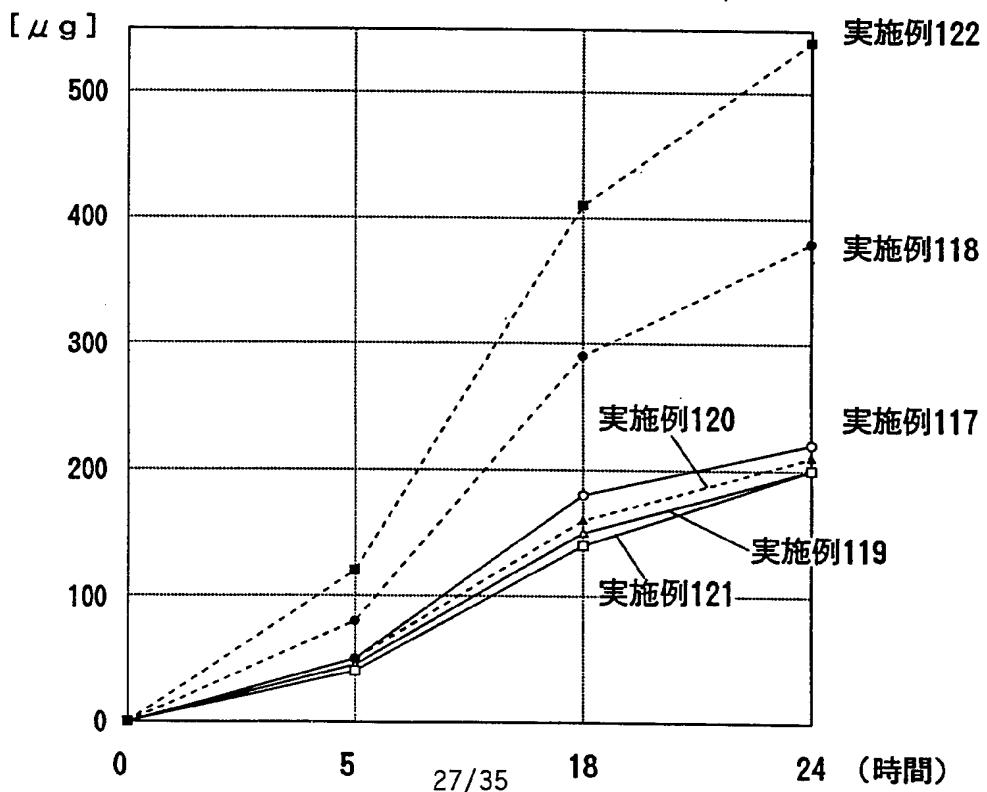


図54 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

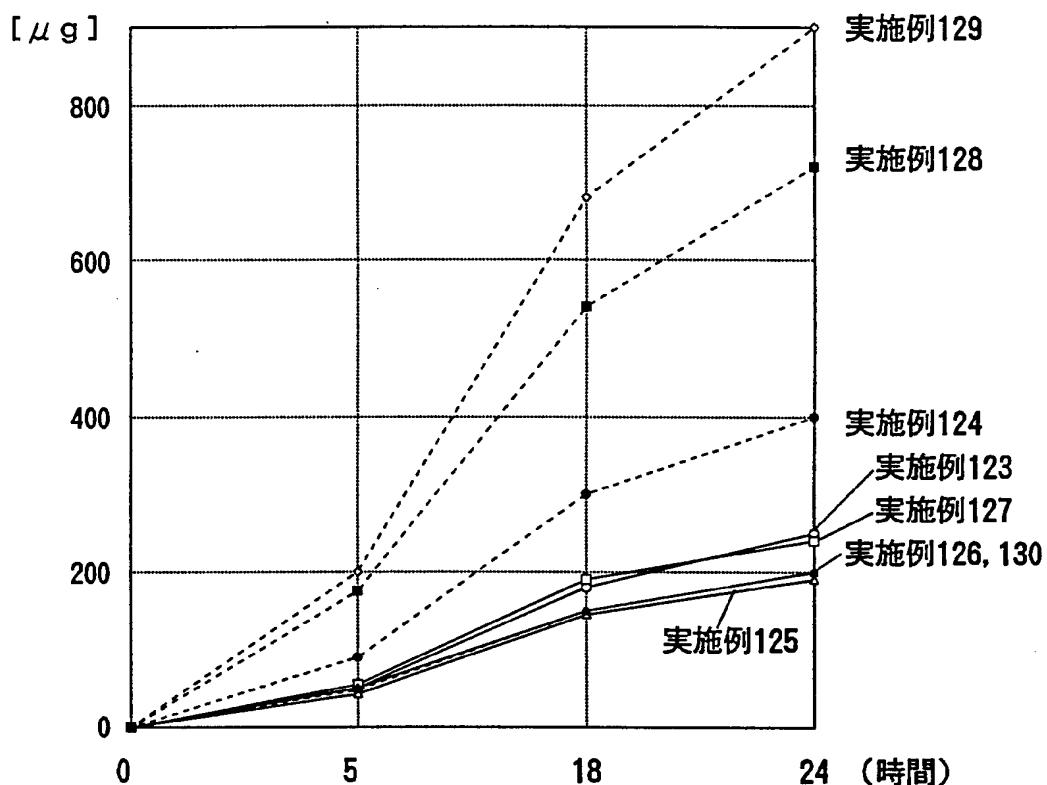


図55 透過試験（3-ケトデソゲストレル）

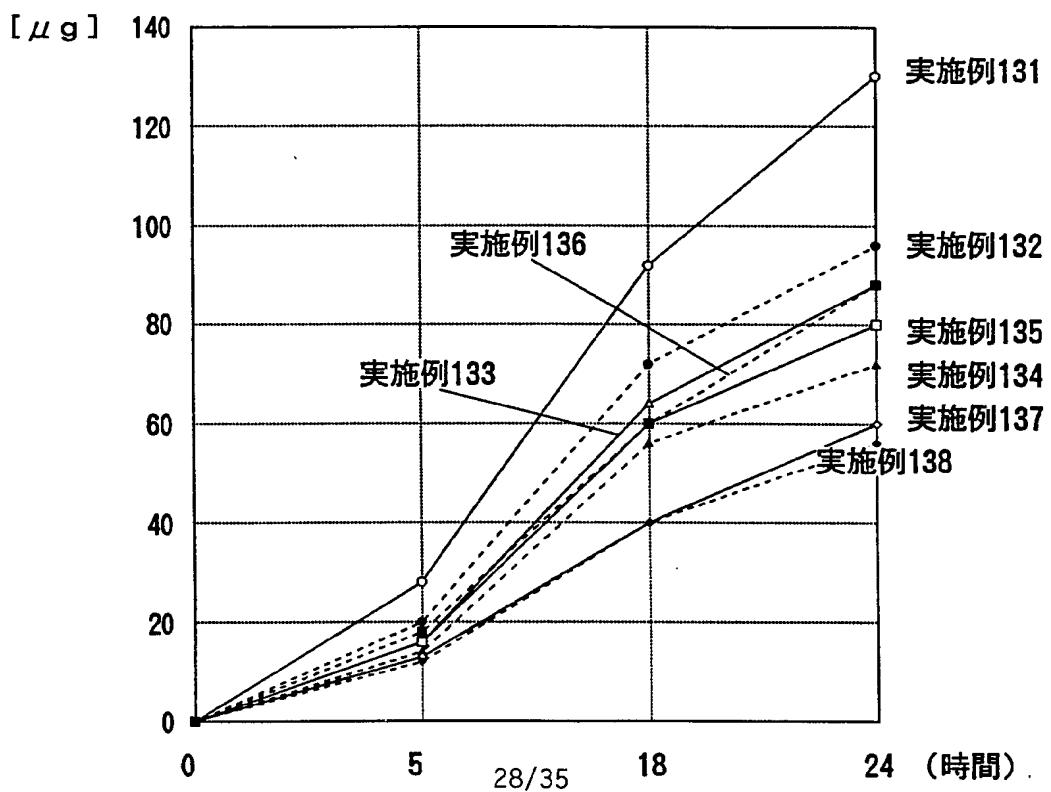


図 5 6 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

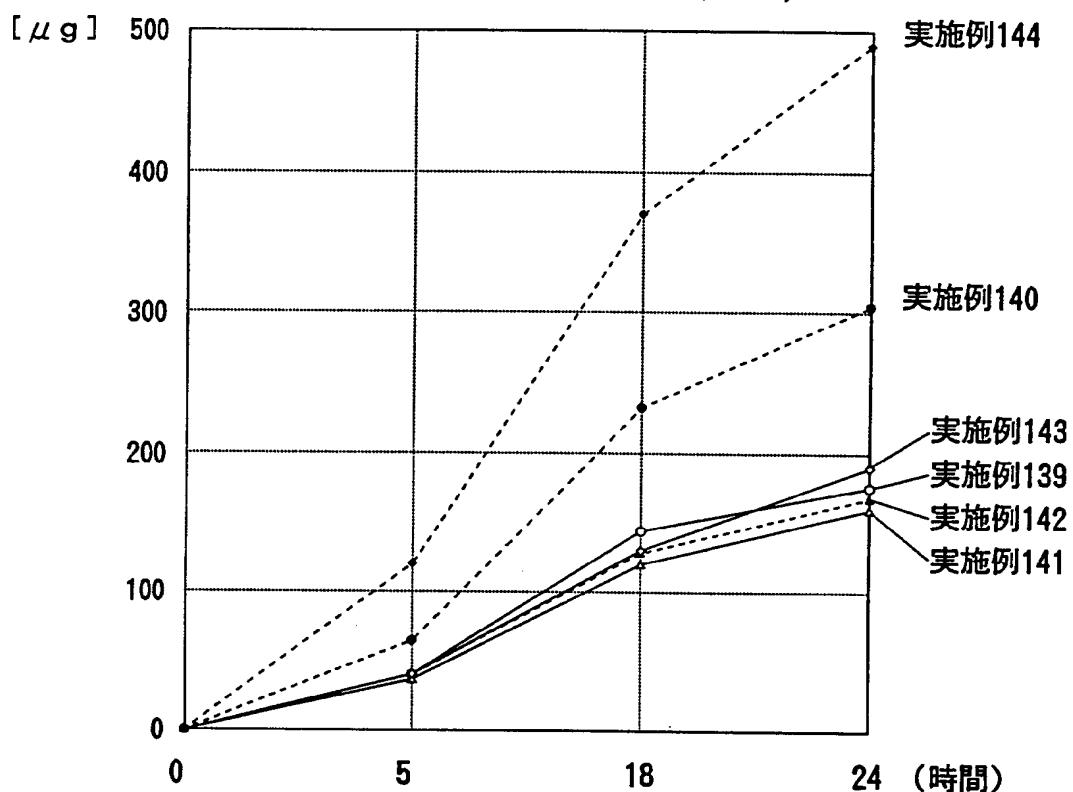


図 5 7 透過試験 (3-ケトデソゲストレル)

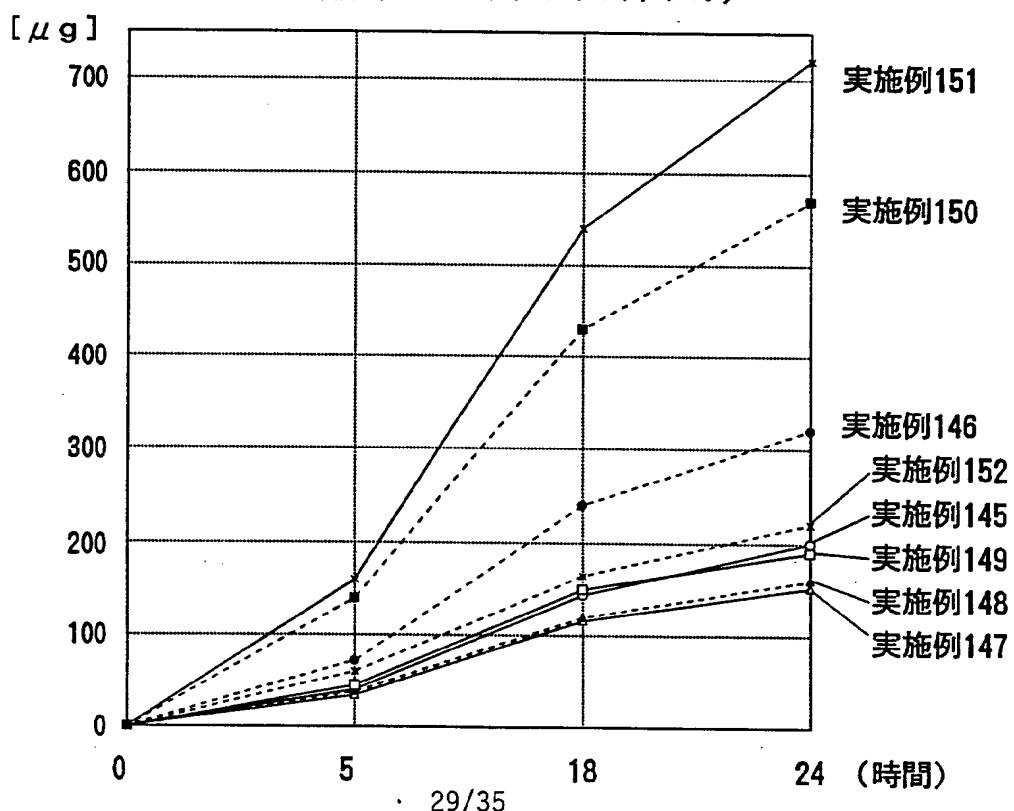


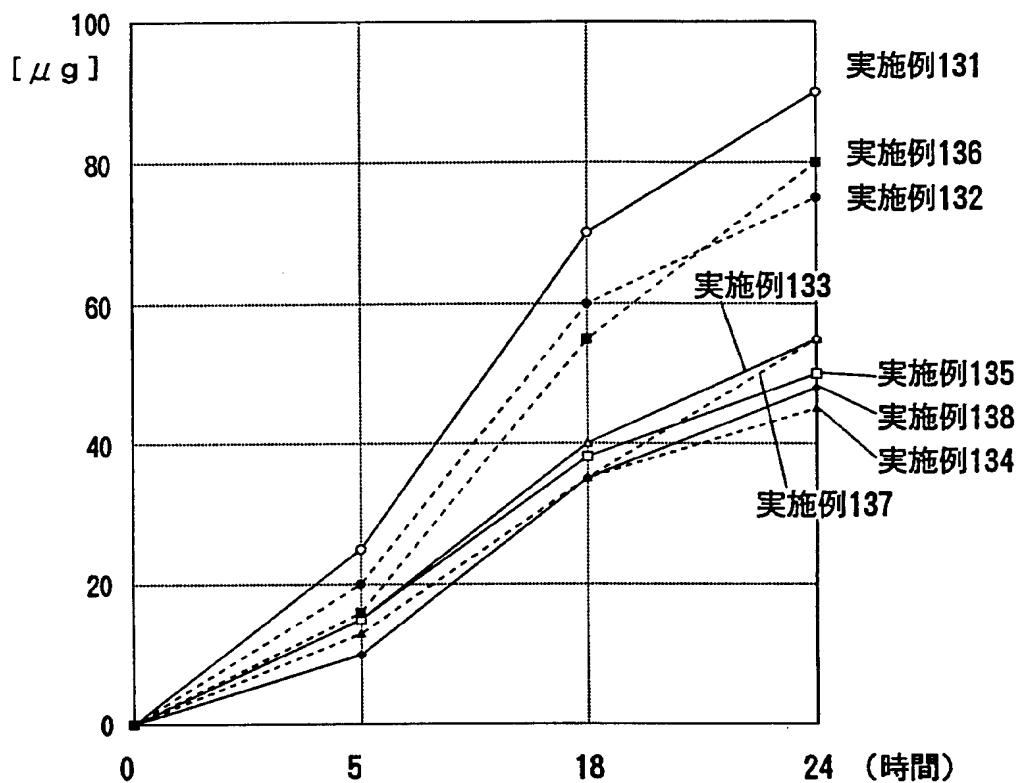
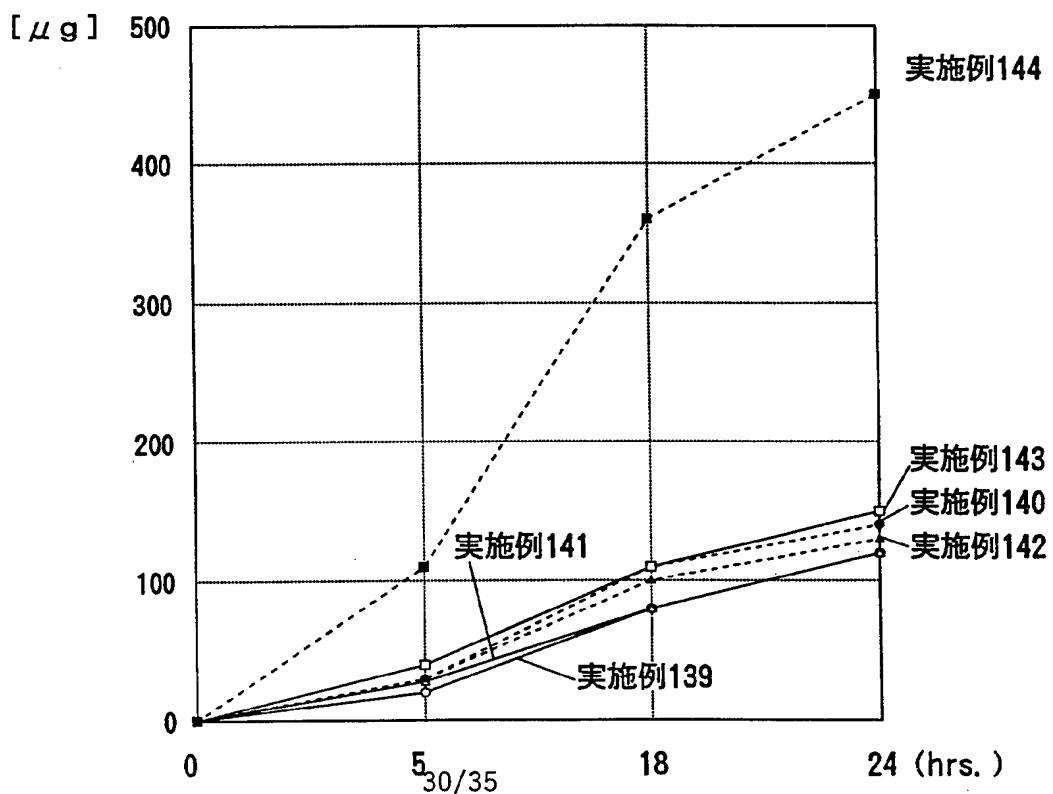
図 5 8 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)図 5 9 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

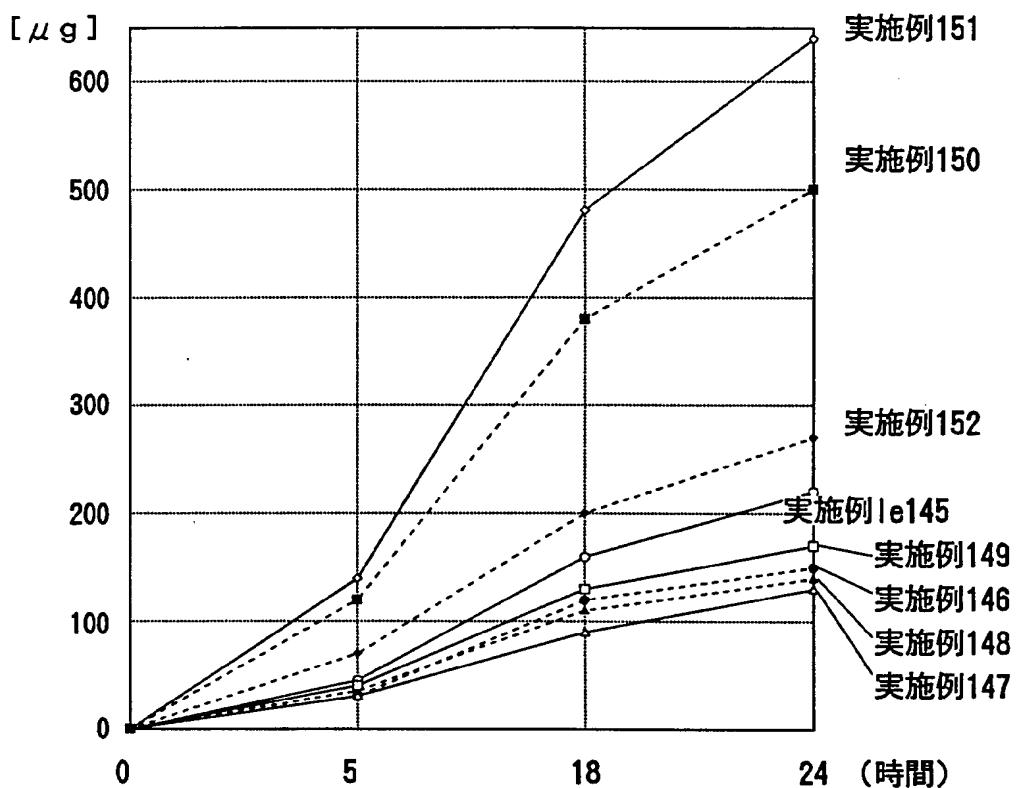
図 6 0 透過試験 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図 6 1 血中濃度 (3-ケトデソゲストレル)

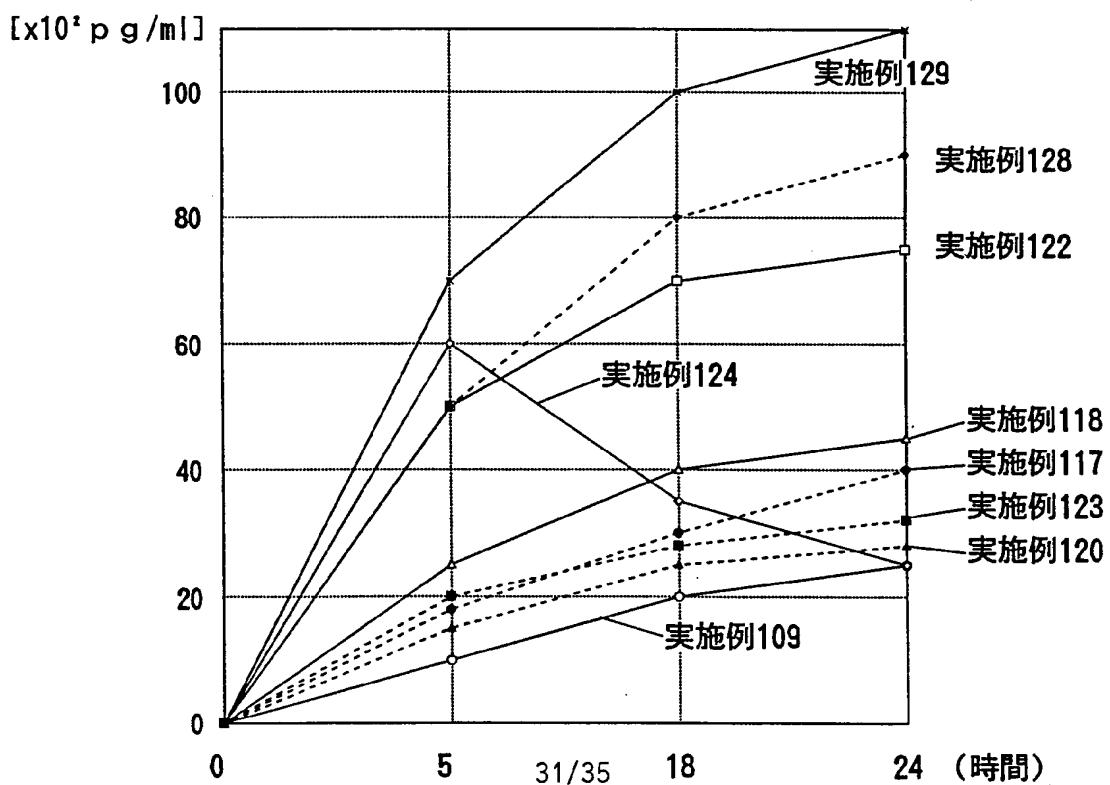


図62 血中濃度（3-ケトデソゲストレル）

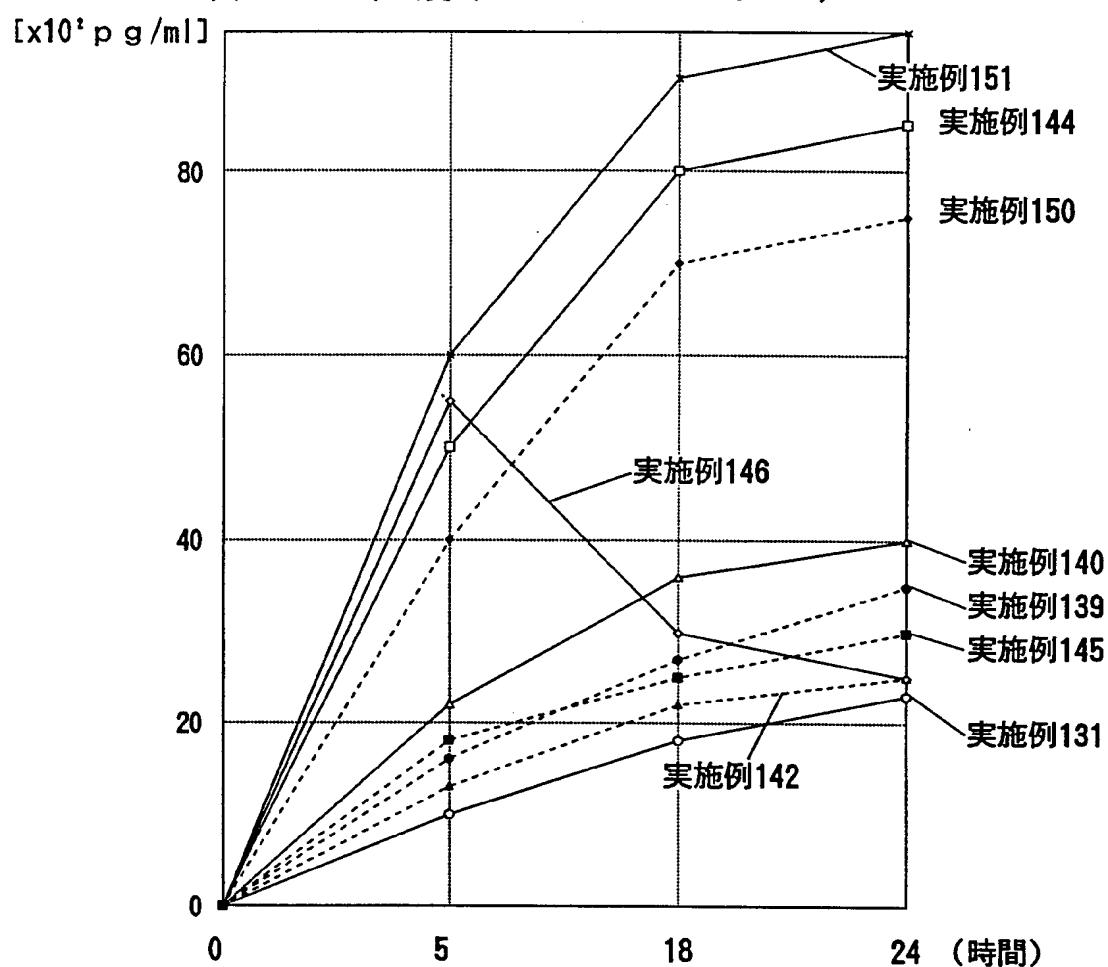


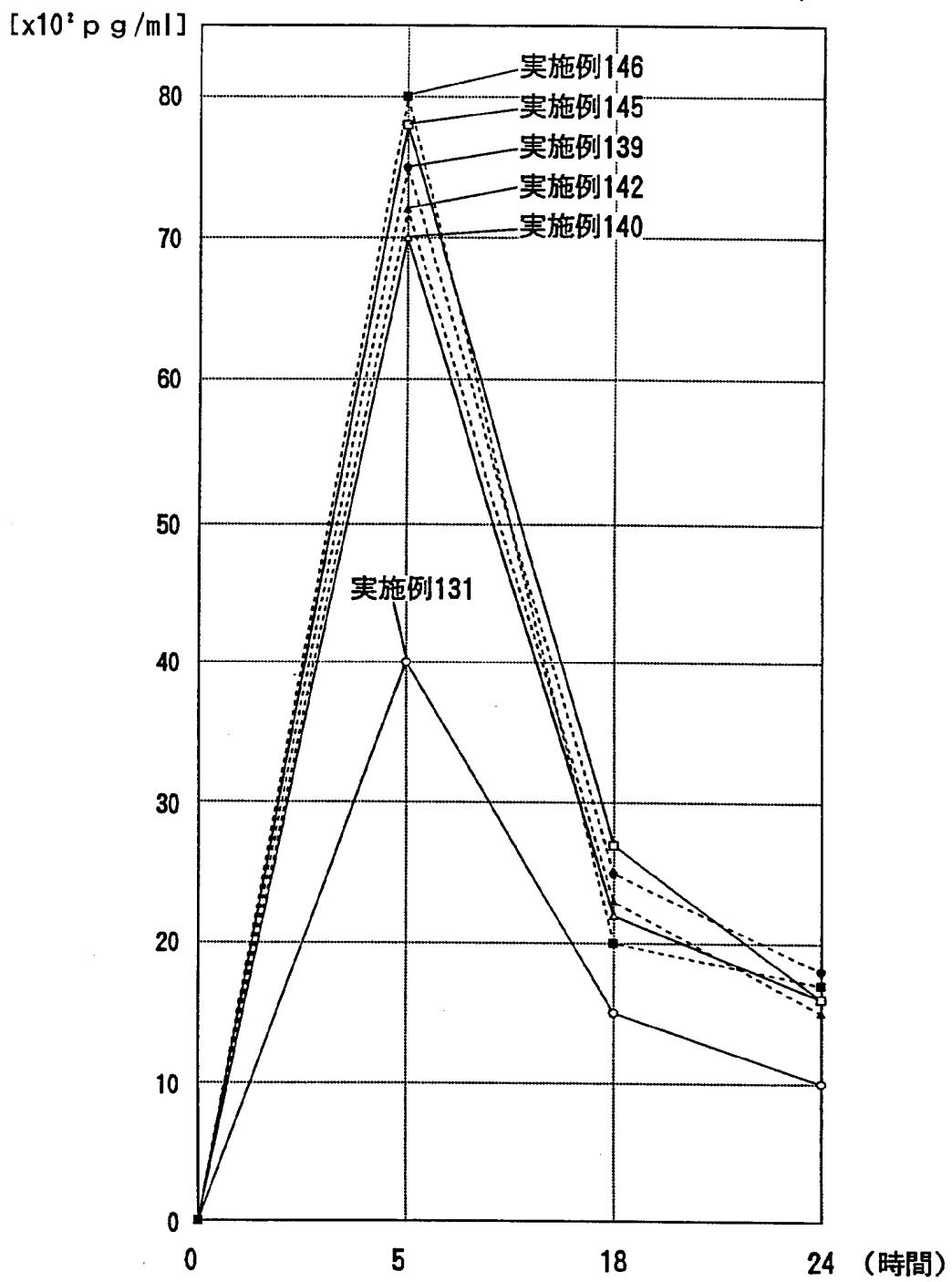
図 6 3 血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール)

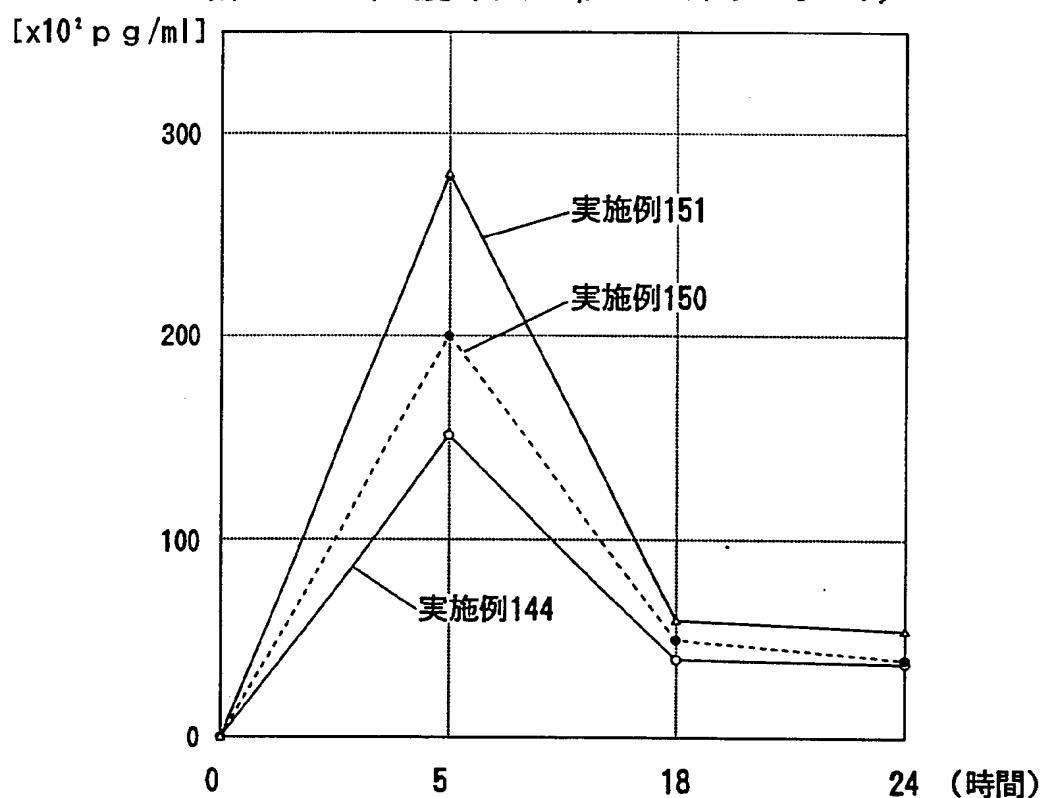
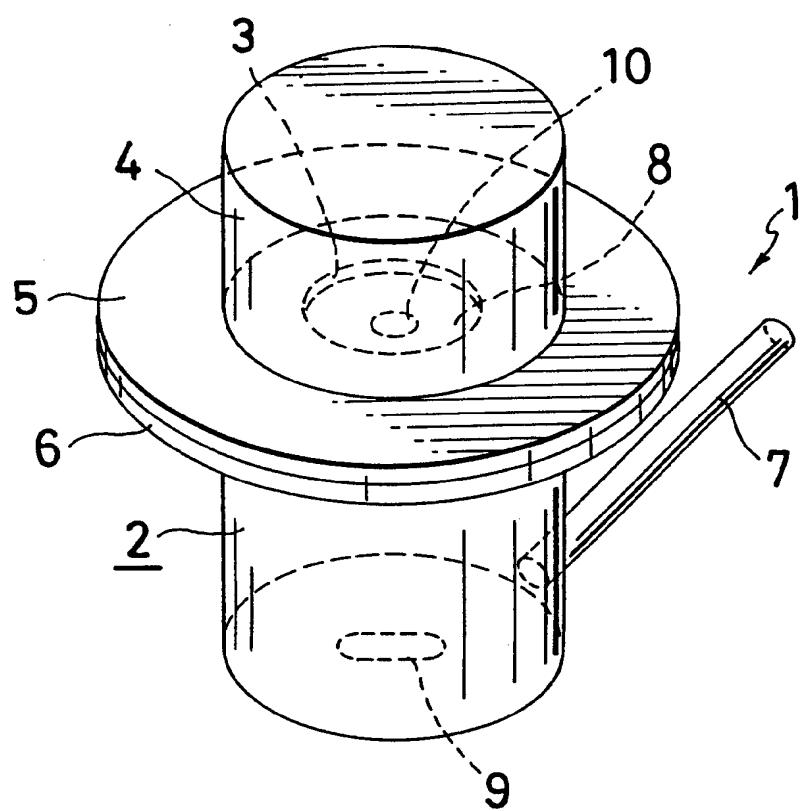
図64 血中濃度 (17- $\beta$ -エストラジオール)

図 6 5



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02237

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C16 A61K31/57, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C16 A61K31/57, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X X,Y	JP, A, 3-17018 (Sekisui Chemical Co., Ltd.), January 25, 1991 (25. 01. 91), Claim, line 20, lower left column, page 3 to line 4, upper left column, page 4, line 8, upper right column to line 2, lower right column, example, page 5 & EP, A, 364211	1 2 - 11
X X,Y	JP, A, 62-96430 (Sekisui Chemical Co., Ltd.), May 2, 1987 (02. 05. 87), Claim, line 13, lower right column, page 2 to line 11, lower right column, page 3, line 19, upper left column to line 12, lower left column, page 5, (Family: none)	1 2 - 11
A	JP, A, 60-188315 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), September 25, 1985 (25. 09. 85), Claim & EP, A, 156565 & US, A, 4879118	1 - 35

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“E” earlier document but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
March 20, 1995 (20. 03. 95)	April 11, 1995 (11. 04. 95)
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japanese Patent Office Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP94/02237

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, A2, 92/08449 (Teikoku Seiyaku Co., Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 29, 1992 (29. 05. 92), Claim (Family: none)	1 - 35

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP94/02237

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claim 1 has such a technical feature that the percutaneously absorbable preparation comprises a specified drug. On the contrary, claims 15 to 34 have each such a technical feature that the percutaneously absorbable preparation comprises a combination of a specified base and a specified percutaneous absorption accelerator, and hence do not have such a technical correlation as the one represented by the technical feature that is the same as or corresponding to that of claim 1.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL<sup>6</sup> A61K31/57, A61K9/70

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL<sup>6</sup> A61K31/57, A61K9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X X, Y	JP, A, 3-17018 (横水化学工業株式会社), 25. 1月. 1991 (25. 01. 91), クレーム, 第3頁左下欄第20行—第4頁左上欄第4行, 第5頁右上欄第8行—右下欄第2行及び実施例 & EP, A, 364211	1 2-11
X X, Y	JP, A, 62-96430 (横水化学工業株式会社), 2. 5月. 1987 (02. 05. 87), クレーム, 第2頁右下欄第13行—第3頁右下欄第11行	1 2-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
 がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 03. 95

国際調査報告の発送日

11. 04. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐 伯 とも子

4 C 9 4 5 4

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	及び第5頁左上欄第19行ー左下欄第12行 (ファミリーなし)	
A	JP, A, 60-188315(山之内製薬株式会社), 25.9月.1985(25.09.85), クレーム&EP, A, 156565&US, A, 4879118	1-35
A	WO, A2, 92/08449(帝国製薬株式会社, 大塚製薬株式会社), 29.5月.1992(29.05.92), クレーム(ファミリーなし)	1-35

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1は、特定の薬剤を経皮吸収剤とすることをその技術的特徴としている。これに対し、請求の範囲15～34は、経皮吸収剤において、特定の基剤と、特定の経皮吸収促進剤とを組み合わせることをその技術的特徴としており、請求の範囲1と同一又は、対応する技術的特徴で表現される技術的相互関連性を有さない。

請求の範囲15～34は、請求の範囲1の発明と、单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。